



(10) 授权公告号 CN 114957171 B

(45) 授权公告日 2024.07.30

(21) 申请号 202210705821.X

(22) 申请日 2022.06.21

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114957171 A

(43) 申请公布日 2022.08.30

(73) 专利权人 广东工业大学
地址 510060 广东省广州市越秀区东风东
路729号大院

(72) 发明人 陈惠雄 初善鹏 黎永良 梁业昊
叶子恒 阮班康

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227
专利代理师 彭东威

(51) Int. Cl.
C07D 307/42 (2006.01)
C07D 277/24 (2006.01)
C07D 333/16 (2006.01)

A61K 31/341 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 113072488 A, 2021.07.06

US 2011092578 A1, 2011.04.21

WO 2009123164 A1, 2009.10.08

WO 2019213148 A1, 2019.11.07

CN 111233610 A, 2020.06.05

CN 103450130 A, 2013.12.18

CN 1455766 A, 2003.11.12

WO 2023246836 A1, 2023.12.28

注意:

申请人在申请日后补交了实验数据, 但该数据并未包含在本授权公告文档中。

审查员 安艳妮

权利要求书1页 说明书25页

(54) 发明名称

一种新颖五元杂环取代的苯乙烯衍生物及其制备方法和应用

(57) 摘要

本申请涉及生物医药技术领域, 尤其涉及一种新颖五元杂环取代的苯乙烯衍生物及其制备方法和应用。该苯乙烯衍生物结构新颖, 抗炎效果显著。为解决长期大量使用抗炎药物易产生一系列不良反应、耐受性和副作用等提供了一种新的治疗方法和一类新的抗炎药物分子。

1. 一种五元杂环取代的苯乙烯衍生物,其特征在于,选自以下化合物或其药学上可接受的盐:

所述化合物为(E)-5-(2-(呋喃-3-基)乙烯基)-2-异丙基苯-1,3-二醇、(E)-2-异丙基-5-(2-(噻唑-5-基)乙烯基)苯-1,3-二醇、(E)-2-异丙基-5-(2-(噻唑-4-基)乙烯基)苯-1,3-二醇、(E)-2-环丙基-5-(2-(噻吩-3-基)乙烯基)苯-1,3-二醇、(E)-2-环丙基-5-(2-(呋喃-3-基)乙烯基)苯-1,3-二醇、(E)-2-(环戊-1-烯-1-基)-5-(2-(噻吩-3-基)乙烯基)苯-1,3-二醇、(E)-2-(环戊-1-烯-1-基)-5-(2-(噻唑-4-基)乙烯基)苯-1,3-二醇、(E)-2-(环戊-1-烯-1-基)-5-(2-(噻唑-5-基)乙烯基)苯-1,3-二醇、(E)-2-环戊基-5-(2-(噻吩-3-基)乙烯基)苯-1,3-二醇、(E)-2-(丙-1-烯-2-基)-5-(2-(噻吩-3-基)乙烯基)苯-1,3-二醇、(E)-2-(丙-1-烯-2-基)-5-(2-(噻唑-4-基)乙烯基)苯-1,3-二醇、(E)-2-(丙-1-烯-2-基)-5-(2-(噻唑-5-基)乙烯基)苯-1,3-二醇、(E)-2-环丙基-3-甲氧基-5-(2-(噻吩-3-基)乙烯基)苯酚、(E)-2-溴-3-甲氧基-5-(2-(噻吩-3-基)乙烯基)苯酚、(E)-5-(2-(呋喃-3-基)乙烯基)-2-异丙基-3-甲氧基苯酚。

2. 根据权利要求1所述的五元杂环取代的苯乙烯衍生物,其特征在于,所述药学上可接受的盐包括盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、偏磷酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、柠檬酸盐、苯磺酸盐、对苯甲磺酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、乙酸盐、羧基乙酸盐、羧乙基磺酸盐、马来酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐或三氟乙酸盐。

3. 权利要求1-2任一项所述的五元杂环取代的苯乙烯衍生物的制备方法,其特征在于,包括步骤:

步骤1、在氮气保护和催化剂四丁基溴化铵的作用下,将苯乙烯衍生物中间体与亚磷酸三乙酯进行第一取代反应,得到亚磷酸乙酯基取代的苯乙烯衍生物;

步骤2、在氮气保护和碱试剂氢氧化钠的作用下,将所述亚磷酸乙酯基取代的苯乙烯衍生物与五元杂环化合物进行第二取代反应,得到五元杂环取代的苯乙烯衍生物中间体;

步骤3、在三氯化铝和N,N-二甲基苯胺的作用下,脱去所述五元杂环取代的苯乙烯衍生物中间体上的苄基或甲氧基官能团,得到五元杂环取代的苯乙烯衍生物;

所述步骤1的苯乙烯衍生物中间体为3,5-二苄氧基-4-异丙基苄溴、3,5-二甲氧基-4-异丙基苄溴、5-(溴甲基)-2-环丙基-1,3-二甲氧基苯、5-(溴甲基)-2-(环戊-1-烯-1-基)-1,3-二甲氧基苯、5-(溴甲基)-2-环戊基-1,3-二甲氧基苯、2-溴-5-(溴甲基)-1,3-二甲氧基苯或5-(溴甲基)-1,3-二甲氧基-2-(丙-1-烯-2-基)苯;

所述五元杂环化合物为噻唑-5-甲醛、3-噻吩醛、3-糠醛或噻唑-4-甲醛;

所述第一取代反应的温度为100°C~150°C,时间为4h~8h;

所述第二取代反应的温度为20°C~30°C,时间为8h~16h。

4. 权利要求1-2任一项所述的五元杂环取代的苯乙烯衍生物在制备抗炎药中的应用。

一种新颖五元杂环取代的苯乙烯衍生物及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本申请涉及生物医药技术领域,尤其涉及一种新颖五元杂环取代的苯乙烯衍生物及其制备方法和应用。

背景技术

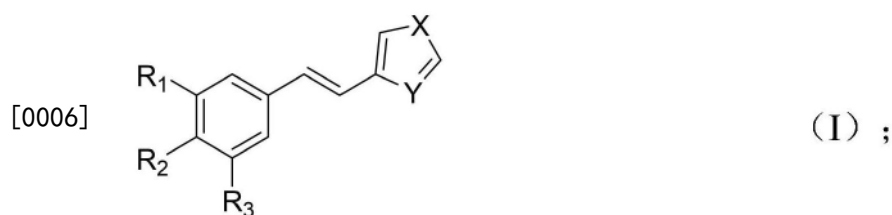
[0002] 炎症是机体对于刺激的一种防御反应,表现为红、肿、热、痛和功能障碍;炎症作为一种重要的病理过程在人体中十分常见,大多数的疾病都伴随着炎症的介导和发生,而炎症的介导和发生对人体自身组织的攻击,又使得疾病对于机体的损伤加重,可能导致癌症、急性肺损伤、糖尿病合并症、风湿性关节炎、牛皮癣、特应性皮炎、炎性肠病等疾病的发生。

[0003] 炎症病变主要在局部,但局部病变与整体又互为影响,在比较严重的炎症性疾病,常出现明显的全身性反应,炎症反应是一些疾病的发病基础,如严重的超敏反应炎症过于剧烈时可以威胁病人的生命,长期大量使用抗炎药物易产生一系列不良反应、耐受性和副作用等,因此,寻找抗炎效果显著、副作用小的抗炎化合物,仍是药物化学领域的一个研究热点。

发明内容

[0004] 有鉴于此,本申请提供了一种新颖五元杂环取代的苯乙烯衍生物及其制备方法和应用,五元杂环取代的苯乙烯衍生物结构新颖,抗炎效果显著。为解决长期大量使用抗炎药物易产生一系列不良反应、耐受性和副作用等提供了一种新的治疗方法和一类新的抗炎药物分子。

[0005] 本申请第一方面提供了一种新颖五元杂环取代的苯乙烯衍生物,具有式(I)所示结构或其药学上可接受的盐、所述药学上可接受的盐的溶剂化合物、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、消旋体或其组合;



[0007] 式(I)中, R_1 和 R_3 选自H、OH、烷氧基或酰基; R_2 选自H、烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳烷基或卤素;X选自O、S或 NR_4 , R_4 选自H或烷基;Y选自C或N。

[0008] 优选的,所述药学上可接受的盐包括盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐,偏磷酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、柠檬酸盐、苯磺酸盐、对苯甲磺酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、乙酸盐、羟基乙酸盐、羟乙基磺酸盐、马来酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐或三氟乙酸盐。

[0009] 优选的,所述 R_1 选自OH,所述 R_3 选自OH,所述 R_2 选自丙基,X选自O,Y选自C。

[0010] 优选的,优选的,所述 R_1 选自OH,所述 R_3 选自OH,所述 R_2 选自丙基,X选自S,Y选自N。

[0011] 优选的,所述 R_1 选自OH,所述 R_3 选自OH,所述 R_2 选自环丙基,X选自S,Y选自C。

- [0012] 优选的,所述R₁选自OH,所述R₃选自OH,所述R₂选自环丙基,X选自O,Y选自C。
- [0013] 优选的,所述R₁选自OH,所述R₃选自OH,所述R₂选自环戊-1-烯-1-基,X选自S,Y选自C。
- [0014] 优选的,所述R₁选自OH,所述R₃选自OH,所述R₂选自环戊-1-烯-1-基,X选自S,Y选自N。
- [0015] 优选的,所述R₁选自OH,所述R₃选自OH,所述R₂选自环戊基,X选自S,Y选自C。
- [0016] 优选的,所述R₁选自OH,所述R₃选自OH,所述R₂选自溴基,X选自O,Y选自C。
- [0017] 优选的,所述R₁选自OH,所述R₃选自OH,所述R₂选自丙-1-烯-2-基,X选自S,Y选自C。
- [0018] 优选的,所述R₁选自OH,所述R₃选自OH,所述R₂选自溴基,X选自S,Y选自C。
- [0019] 优选的,所述R₁选自OH,所述R₃选自OH,所述R₂选自丙-1-烯-2-基,X选自O,Y选自C。
- [0020] 优选的,所述R₁选自OH,所述R₃选自OH,所述R₂选自丙-1-烯-2-基,X选自S,Y选自N。
- [0021] 优选的,所述R₁选自OH,所述R₃选自OH,所述R₂选自环丙基,X选自S,Y选自N。
- [0022] 优选的,所述R₁选自OH,所述R₃选自甲氧基,所述R₂选自溴基,X选自S,Y选自C。
- [0023] 本申请第二方面提供了五元杂环取代的苯乙烯衍生物的制备方法,包括步骤:
- [0024] 步骤1、在氮气保护和催化剂四丁基溴化铵的作用下,将苯乙烯衍生物中间体与亚磷酸三乙酯进行第一取代反应,得到的带亚磷酸乙酯基的苯乙烯衍生物;
- [0025] 步骤2、在氮气保护和碱试剂氢氧化钠的作用下,将所述带亚磷酸乙酯基的苯乙烯衍生物与五元杂环进行第二取代反应,得到五元杂环取代的苯乙烯衍生物中间体;
- [0026] 步骤3、在三氯化铝和N,N-二甲基苯胺的作用下,脱去所述五元杂环取代的苯乙烯衍生物中间体上的苄基官能团,得到五元杂环取代的苯乙烯衍生物;
- [0027] 所述苯乙烯衍生物中间体系为3,5-二苄氧基-4-异丙基苄溴、3,5-二甲氧基-4-异丙基苄溴、5-(溴甲基)-2-环丙基-1,3-二甲氧基苯、5-(溴甲基)-2-(环戊-1-烯-1-基)-1,3-二甲氧基苯、5-(溴甲基)-2-环戊基-1,3-二甲氧基苯、2-溴-5-(溴甲基)-1,3-二甲氧基苯或5-(溴甲基)-1,3-二甲氧基-2-(丙-1-烯-2-基)苯;
- [0028] 所述五元杂环为4-糠醛、噻唑-5-甲醛、3-噻吩醛、3-糠醛、噻唑-4-甲醛、3,5-二甲氧基-4-(1-甲基乙烯基)苯甲醛或3-甲基呋喃;
- [0029] 所述第一取代反应的温度为100℃~150℃,时间为4h~8h;
- [0030] 所述第二取代反应的温度为20℃~30℃,时间为8h~16h。
- [0031] 本申请第三方面提供了新颖五元杂环取代的苯乙烯衍生物作为抗炎药的应用。
- [0032] 需要说明的是,源于植物天然成分的苯乙烯衍生物在自然界中广泛分布,具有许多生物活性,表现出独特的药效,抗癌、抗炎、抗菌、降低血脂、抗老年痴呆、抗氧化以及治疗免疫疾病等多种重要的生物学功能,水溶性好,副作用小,也可作为抗炎药应用。
- [0033] 综上所述,本申请提供了一种新颖五元杂环取代的苯乙烯衍生物及其制备方法和应用,其中,五元杂环取代的苯乙烯衍生物经过小鼠巨噬细胞的毒性测试以及对脂多糖诱导的巨噬细胞一氧化氮生成的抑制作用的测试,结果证明五元杂环取代的苯乙烯衍生物副作用小,结构新颖,具有良好的抗炎活性,是一种新的抗炎化合物,可作为一种新的抗炎药物应用。

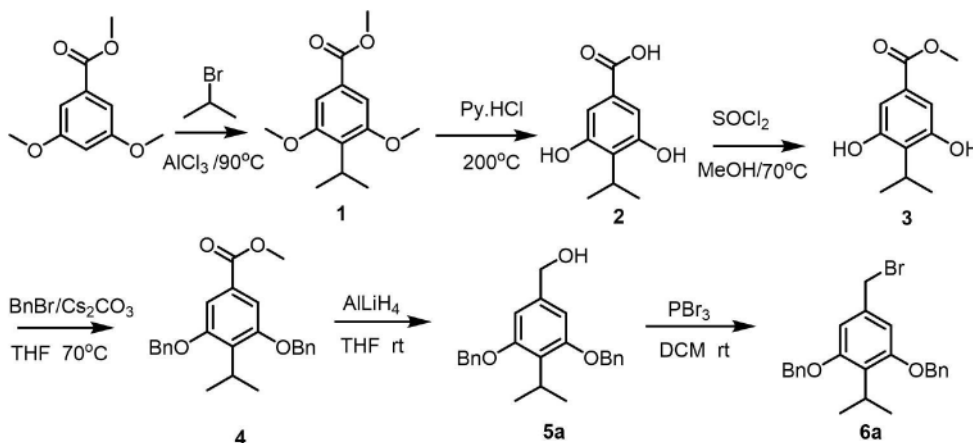
具体实施方式

[0034] 为使得本申请的发明目的、特征、优点能够更加的明显和易懂,下面将对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述,显然,下面所描述的实施例仅仅是本申请一部分实施例,而非全部的实施例。基于本申请中的实施例,本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其它实施例,都属于本申请保护的范围。

[0035] 实施例1

[0036] 本实施例1提供了苯乙烯衍生物中间体 (6a、6b、6c、6d、6e、6f) 的制备方法。

[0037] 3,5-二苄氧基-4-异丙基苄溴 (6a) 的合成路线如下:



[0038]

[0039] 3,5-二苄氧基-4-异丙基苄溴的制备方法包括步骤:

[0040] 步骤1、制备3,5-二甲氧基-4-异丙基苯甲酸甲酯 (1)

[0041] 称取3,5-二甲氧基-苯甲酸甲酯 (4g, 20.4mmol, 1eq) 和2-溴丙烷 (2.76g, 22.4mmol, 1.1eq) 溶于1,2-二氯乙烷 (20mL) 中,在搅拌状态下,加入无水三氯化铝 (2.98g, 22.4mmol, 1.1eq),加热至90摄氏度下搅拌6h,TLC监测反应结束后,倒入500mL烧杯中,加入200mL饱和碳酸氢钠溶液,过滤,滤液用乙酸乙酯萃取,有机溶液用硫酸镁干燥后,减压浓缩,经硅胶柱分离得到产物1 (2.91g),淡黄色固体,熔点:106°C,收率60%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.22 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 3.63 (hep, 1H), 1.27 (d, J=7.2Hz, 6H); GC-MS=238。

[0042] 步骤2、制备3,5-二羟基基-4-异丙基苯甲酸 (2)

[0043] 称取化合物1 (2g, 8.4mmol, 1eq) 和吡啶盐酸盐 (3.88g, 33.6mmol, 4eq) 置于50mL圆底烧瓶中,200摄氏度下反应6h,TLC监测反应结束后,缓慢加入10mL冰水,冷却后反应液用乙酸乙酯萃取,有机相硫酸镁干燥后,减压浓缩,经硅胶柱分离得到产物2 (1.28g),淡黄色固体,熔点:183°C,收率78%。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.41 (s, 1H), 9.31 (s, 2H), 6.89 (s, 2H), 3.47 (hep, 1H), 1.24 (d, J=7.2Hz, 6H); GC-MS=196。

[0044] 步骤3、制备3,5-二羟基-4-异丙基苯甲酸甲酯 (3)

[0045] 称取化合物2 (1.96g, 10mmol, 1eq) 溶于甲醇 (10mL) 溶液中,滴加二氯亚砷 (1.78g, 15mmol, 1.5eq),加热至70摄氏度,反应4h,TLC监测反应结束后,减压浓缩,经硅胶柱分离得到产物3 (1.78g),淡黄色固体,熔点:151°C,收率85%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.08 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.51 (hep, 1H), 1.28 (d, J=7.9Hz, 6H); GC-MS=210。

[0046] 步骤4、制备3,5-二苄氧基-4-异丙基苯甲酸甲酯 (4)

[0047] 称取化合物3 (2.1g, 10mmol, 1eq) 和溴化苄 (3.4g, 20mmol, 2eq) 溶于四氢呋喃溶液中15mL, 加入碳酸铯 (8g, 25mmol, 2.5eq), 70摄氏度下反应12h, TLC监测反应结束后, 减压蒸出溶剂, 残留物溶于乙酸乙酯溶液, 并用水洗涤, 将有机相用硫酸镁干燥, 减压浓缩, 经硅胶柱分离得到产物4 (3.47g), 淡黄色固体, 熔点: 127°C, 收率89%。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.47 (d, J=7.2Hz, 4H), 7.43 (t, J=7.2Hz, 4H), 7.34 (t, J=7.2Hz, 2H), 7.30 (s, 2H), 5.17 (s, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.66 (hep, 1H), 1.24 (d, J=7.2Hz, 6H); GC-MS=390.

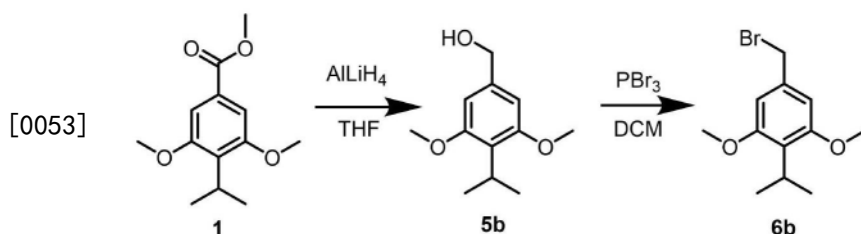
[0048] 步骤5、制备3,5-二甲氧基-4-异丙基苯甲醇 (5a)

[0049] 称取化合物4 (3.71g, 10.2mmol, 1eq) 溶于无水四氢呋喃 (10mL) 溶液中, 在0摄氏度搅拌状态下, 加入氢化铝锂 (0.49g, 12.24mmol, 1.2eq), 随后在室温下反应6h, TLC监测反应结束后, 减压蒸出溶剂, 残留物溶于二氯甲烷溶液, 并用水洗涤, 将有机相在MgSO₄上干燥, 减压浓缩, 经硅胶柱分离得到产物5a (2.96g), 淡黄色固体, 熔点: 87°C, 收率80.4%。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.48 (d, J=7.8Hz, 4H), 7.41 (t, J=7.8Hz, 4H), 7.33 (t, J=7.8Hz, 2H), 6.70 (s, 2H), 5.07 (s, 4H), 4.42 (d, J=3.6Hz, 2H), 3.61 (hep, 1H), 1.22 (d, J=7.2Hz, 6H); GC-MS=362.

[0050] 步骤6、制备3,5-二甲氧基-4-异丙基苄溴 (6a)

[0051] 称取化合物5a (3.62g, 10mmol, 1eq) 溶于10mL二氯甲烷溶液中, 在0摄氏度下加入三溴化磷 (2mL), 加热至室温下反应6h, TLC监测反应结束后, 反应液用NaHCO₃饱和水溶液洗涤, 有机相用硫酸镁干燥, 减压浓缩, 经硅胶柱分离得到产物6a (3.32g), 淡黄色固体, 熔点: 74°C, 收率78.4%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, J=7.1Hz, 4H), 7.39 (t, J=7.4Hz, 4H), 7.34 (t, J=7.2Hz, 2H), 6.66 (s, 2H), 5.07 (s, 4H), 4.44 (s, 2H), 3.70 (hep, 1H), 1.29 (d, J=7.1Hz, 6H); GC-MS=424.

[0052] 3,5-二甲氧基-4-异丙基苄溴 (6b) 的合成路线如下:



[0054] 3,5-二甲氧基-4-异丙基苄溴 (6b) 的制备方法包括步骤:

[0055] 步骤1、制备3,5-二甲氧基-4-异丙基苯甲醇 (5b)

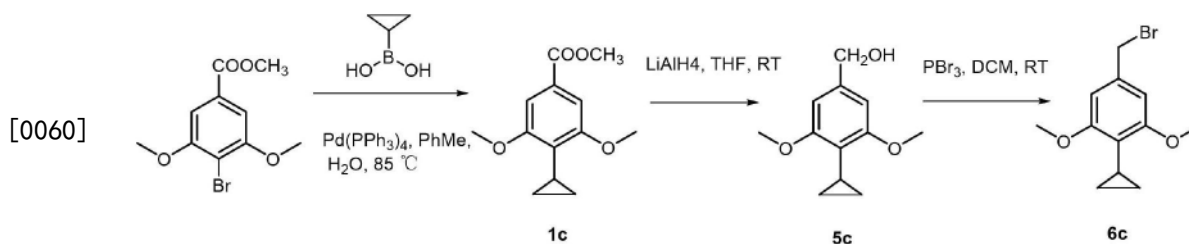
[0056] 称取化合物1 (1g, 4.2mmol, 1eq) 溶于无水四氢呋喃 (10mL) 溶液中, 在0摄氏度搅拌状态下, 加入氢化铝锂 (0.19g, 5mmol, 1.2eq), 加热至室温, 反应6h, TLC监测反应结束后, 减压蒸出溶剂, 残留物溶于二氯甲烷溶液, 并用水洗涤, 将有机相硫酸镁干燥, 减压浓缩, 经硅胶柱分离得到产物5b (0.74g), 淡黄色固体, 熔点: 95°C, 收率84%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.56 (s, 2H), 4.64 (d, J=3.6Hz, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.58 (hep, 1H), 1.27 (d, J=7.2Hz, 6H); GC-MS=210.

[0057] 步骤2、制备3,5-二甲氧基-4-异丙基苄溴 (6b)

[0058] 称取化合物5b (2.1g, 10mmol, 1eq) 溶于10mL二氯甲烷溶液中, 0摄氏度下加入三溴化磷 (2mL), 加热至室温, 反应6h, TLC监测反应结束后, 反应液用NaHCO₃饱和水溶液洗涤, 有机相用硫酸镁干燥, 减压浓缩, 经硅胶柱分离得到产物6b (2.23g), 淡黄色固体, 熔点: 56°C,

收率82%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ6.56 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.56 (hep, 1H), 1.25 (d, J=7.2Hz, 6H); GC-MS=272.

[0059] 5-(溴甲基)-2-环丙基-1,3-二甲氧基苯(6c)的合成路线如下:



[0061] 5-(溴甲基)-2-环丙基-1,3-二甲氧基苯(6c)的制备方法包括步骤:

[0062] 步骤1、制备4-环丙基-3,5-二甲氧基苯甲酸甲酯(1c)

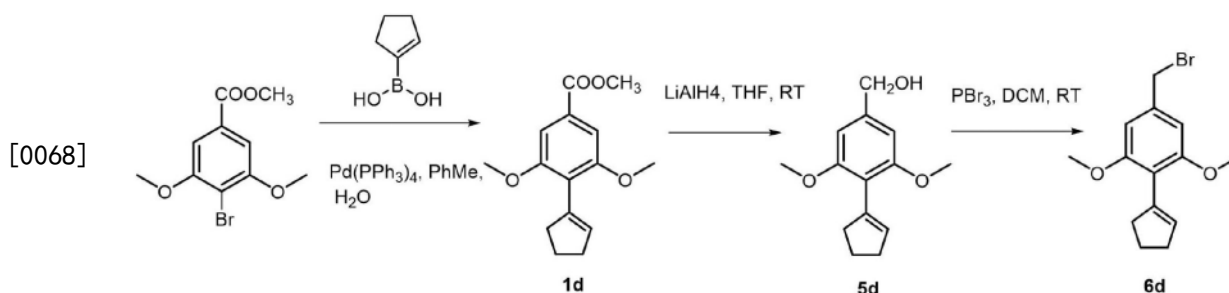
[0063] 称取4-溴,3,5二甲氧基苯甲酸甲酯(2g, 7.3mmol)溶于25ml甲苯,加入环丙基硼酸(1.2g, 10.9mmol 1.5eq),碳酸铯(3.81g, 11.5mmol, 1.5eq),四三苯基膦钯(84mg, 0.075mmol, 0.01eq),水(176mg)氮气保护,于100摄氏度下反应12h,TLC监测反应结束后,溶于乙酸乙酯,并用水洗涤,将有机相在MgSO₄上干燥,减压浓缩,经硅胶柱分离得到产物6h(1.77g),白色固体,熔点,收率85%。

[0064] 步骤2、制备2-(4-环丙基-3,5-二甲氧基苯基)乙烷-1-醇(5c)

[0065] 称取化合物1c(1g, 4.2mmol, 1eq)溶于无水四氢呋喃(10mL)溶液中,在0摄氏度搅拌状态下,加入氢化铝锂(0.19g, 5mmol, 1.2eq),加热至室温,反应6h,TLC监测反应结束后,减压蒸出溶剂,残留物溶于二氯甲烷溶液,并用水洗涤,将有机相硫酸镁干燥,减压浓缩,经硅胶柱分离得到产物5c(0.74g),淡黄色固体,熔点:95°C,收率84%。

[0066] 步骤3、称取化合物5c(2.1g, 10mmol, 1eq)溶于10mL二氯甲烷溶液中,0摄氏度下加入三溴化磷(2mL),加热至室温,反应6h,TLC监测反应结束后,反应液用NaHCO₃饱和水溶液洗涤,有机相用硫酸镁干燥,减压浓缩,经硅胶柱分离得到产物6c(2.23g),淡黄色固体,熔点:56°C,收率82%。

[0067] 5-(溴甲基)-2-(环戊-1-烯-1-基)-1,3-二甲氧基苯(6d)的合成路线如下:



[0069] 5-(溴甲基)-2-(环戊-1-烯-1-基)-1,3-二甲氧基苯的制备方法包括步骤:

[0070] 步骤1、制备4-(环戊-1-烯-1-基)-3,5-二甲氧基苯甲酸甲酯(1d)

[0071] 称取4-溴,3,5二甲氧基苯甲酸甲酯(2g, 7.3mmol)溶于25ml甲苯,加入1-环戊烯硼酸(1.2g, 10.9mmol 1.5eq),氢氧化钾(0.81g, 14.5mmol, 2eq),四三苯基膦钯(84mg, 0.075mmol, 0.01eq),水(176mg)氮气保护,于100摄氏度下反应12h,TLC监测反应结束后,溶于乙酸乙酯,并用水洗涤,将有机相在MgSO₄上干燥,减压浓缩,经硅胶柱分离得到产物1d(1.6g),白色固体,熔点,收率85%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.24 (d, J=1.1Hz, 2H), 5.85 (p,

$J=2.4\text{Hz}$, 1H), 3.92 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 3H), 3.83 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 6H), 2.65 (tq, $J=7.4, 2.3\text{Hz}$, 2H), 2.60-2.48 (m, 2H), 1.99 (p, $J=7.5\text{Hz}$, 2H); GC-MS=262.

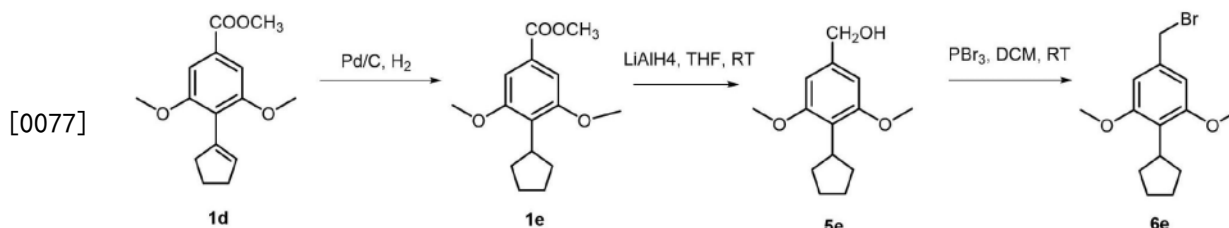
[0072] 步骤2、制备(4-(环戊-1-烯-1-基)-3,5-二甲氧基苯基)甲醇(5d)

[0073] 称取化合物1d (1g, 3.6mmol, 1eq) 溶于无水四氢呋喃(10mL) 溶液中, 在0摄氏度搅拌状态下, 加入氢化铝锂(0.41g, 10mmol, 3eq), 加热至室温, 反应6h, TLC监测反应结束后, 减压蒸出溶剂, 残留物溶于二氯甲烷溶液, 并用水洗涤, 将有机相硫酸镁干燥, 减压浓缩, 经硅胶柱分离得到产物5d (0.75g), 淡黄色固体, 熔点: 95°C , 收率84%。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 6.63 (s, 2H), 5.66-5.60 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.77 (s, 6H), 2.61-2.51 (m, 2H), 2.47 (ddt, $J=10.0, 4.8, 2.4\text{Hz}$, 2H), 1.95 (p, $J=7.5\text{Hz}$, 2H); GC-MS=234.

[0074] 步骤3、制备5-(溴甲基)-2-(环戊-1-烯-1-基)-1,3-二甲氧基苯(6d)

[0075] 称取化合物5d (0.75g, 3mmol, 1eq) 溶于10mL二氯甲烷溶液中, 0摄氏度下加入三溴化磷(2mL), 加热至室温, 反应6h, TLC监测反应结束后, 反应液用 NaHCO_3 饱和水溶液洗涤, 有机相用硫酸镁干燥, 减压浓缩, 经硅胶柱分离得到产物6d (817mg), 淡黄色固体, 熔点: 56°C , 收率91%。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.59 (s, 2H), 5.77 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.79 (s, 6H), 2.61-2.51 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 1.98 (m, 2H); GC-MS=297.

[0076] 5-(溴甲基)-2-环戊基-1,3-二甲氧基苯(6e)的合成路线如下:



[0078] 5-(溴甲基)-2-环戊基-1,3-二甲氧基苯(6e)的制备包括步骤:

[0079] 步骤1、4-环戊基-3,5-二甲氧基苯甲酸甲酯(1e)

[0080] 将500mg化合物1d, 加入20ml甲醇, 加入钯碳催化剂, 在氢气气氛下, 常温反应24h, 过滤除去钯碳, 得到白色化合物1e粗产品。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.26 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 3.67 (p, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 1.94-1.70 (m, 6H), 1.67-1.59 (m, 2H); GC-MS=264.

[0081] 步骤2、制备(4-环戊基-3,5-二甲氧基苯基)甲醇(5e)

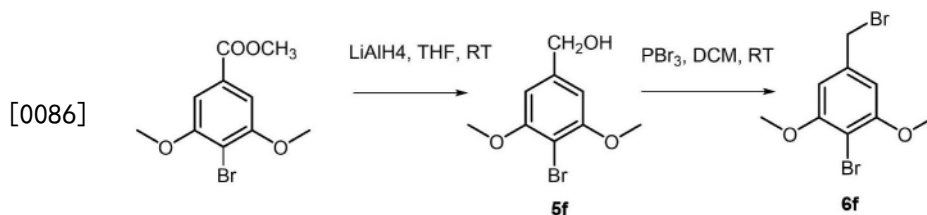
[0082] 称取化合物1d (1g, 3.6mmol, 1eq) 溶于无水四氢呋喃(10mL) 溶液中, 在0摄氏度搅拌状态下, 加入氢化铝锂(0.41g, 10mmol, 3eq), 加热至室温, 反应6h, TLC监测反应结束后, 减压蒸出溶剂, 残留物溶于二氯甲烷溶液, 并用水洗涤, 将有机相硫酸镁干燥, 减压浓缩, 经硅胶柱分离得到产物5d (0.75g), 淡黄色固体, 熔点: 95°C , 收率84%。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.59-6.53 (m, 2H), 4.63 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 3.83-3.77 (m, 6H), 3.61 (ddt, $J=9.1, 6.3, 3.2\text{Hz}$, 1H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.81 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 1.77-1.69 (m, 2H), 1.62-1.58 (m, 2H); GC-MS=236.

[0083] 步骤3、制备5-(溴甲基)-2-环戊基-1,3-二甲氧基苯(6e)

[0084] 称取化合物5d (0.75g, 2.7mmol, 1eq) 溶于10mL二氯甲烷溶液中, 0摄氏度下加入三溴化磷(2mL), 加热至室温, 反应6h, TLC监测反应结束后, 反应液用 NaHCO_3 饱和水溶液洗涤, 有机相用硫酸镁干燥, 减压浓缩, 经硅胶柱分离得到产物6e (817mg), 淡黄色固体, 熔点: 56°C

℃,收率91%。

[0085] 2-溴-5-(溴甲基)-1,3-二甲氧基苯(6f)的合成路线如下:



[0087] 2-溴-5-(溴甲基)-1,3-二甲氧基苯(6f)的制备方法包括步骤:

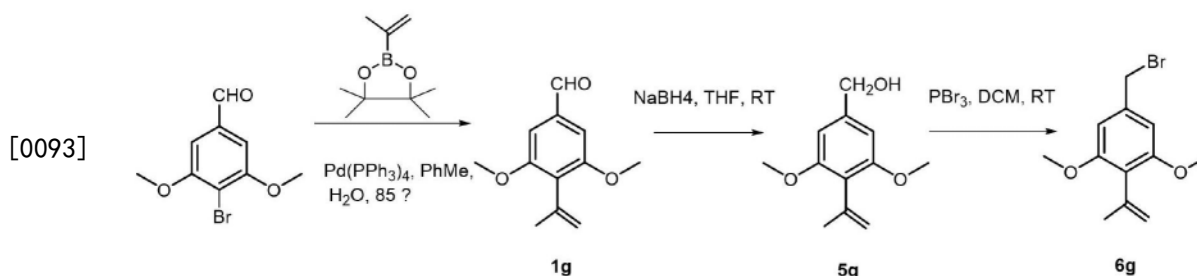
[0088] 步骤1、制备4-溴-3,5-二甲氧基苯甲醇(5f)

[0089] 称取化合物4-溴-3,5-二甲氧基苯甲酸甲酯(1g,3.6mmol,1eq)溶于无水四氢呋喃(10mL)溶液中,在0摄氏度搅拌状态下,加入氢化铝锂(0.41g,10mmol,3eq),加热至室温,反应6h,TLC监测反应结束后,减压蒸出溶剂,残留物溶于二氯甲烷溶液,并用水洗涤,将有机相硫酸镁干燥,减压浓缩,经硅胶柱分离得到产物5f(0.83g),淡黄色固体,熔点:95℃,收率92%。

[0090] 步骤2、制备2-溴-5-(溴甲基)-1,3-二甲氧基苯(6f)

[0091] 称取化合物5f(0.83g,3.1mmol,1eq)溶于10mL二氯甲烷溶液中,0摄氏度下加入三溴化磷(1.6mL),加热至室温,反应6h,TLC监测反应结束后,反应液用NaHCO₃饱和水溶液洗涤,有机相用硫酸镁干燥,减压浓缩,经硅胶柱分离得到产物6f(897mg),淡黄色固体,熔点:56℃,收率91%。

[0092] 5-(溴甲基)-1,3-二甲氧基-2-(丙-1-烯-2-基)苯(6g)的合成路线如下:



[0094] 5-(溴甲基)-1,3-二甲氧基-2-(丙-1-烯-2-基)苯(6g)的制备方法包括步骤:

[0095] 步骤1、制备3,5-二甲氧基-4-(1-甲基乙烯基)苯甲醛(1g)

[0096] 称取4-溴-3,5-二甲氧基苯甲醛(2g,8.1mmol)溶于25mL甲苯,加入异丙烯频哪醇酯(2.1g,12mmol,1.5eq),叔丁基醇钠(1.56g,16.3mmol,2eq),四三苯基磷钯(94mg,0.08mmol,0.01eq),氮气保护,于100摄氏度下反应12h,TLC监测反应结束后,溶于乙酸乙酯,并用水洗涤,将有机相在MgSO₄上干燥,减压浓缩,经硅胶柱分离得到产物1g(1.2g),白色固体,熔点79℃,收率75%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ9.93(s,1H),7.10(s,2H),5.36(t,J=1.7Hz,1H),4.89(dd,J=2.1,1.0Hz,1H),3.88(s,6H),2.02(t,J=1.3Hz,3H);GC-MS=261.

[0097] 步骤2、制备(3,5-二甲氧基-4-(丙-1-烯-2-基)苯基)甲醇(5g)

[0098] 称取化合物1g(1g,4.0mmol,1eq)溶于无水四氢呋喃(10mL)溶液中,在0摄氏度搅拌状态下,加入硼氢化钠(0.23g,6.0mmol,1.5eq),加热至室温,反应12h,TLC监测反应结束后,加入氯化铵停止反应,用乙醚萃取产物,将有机相硫酸镁干燥,减压浓缩,经硅胶柱分离得到产物5g(0.83g),白色固体,熔点:95℃,收率92%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ6.62(s,2H),

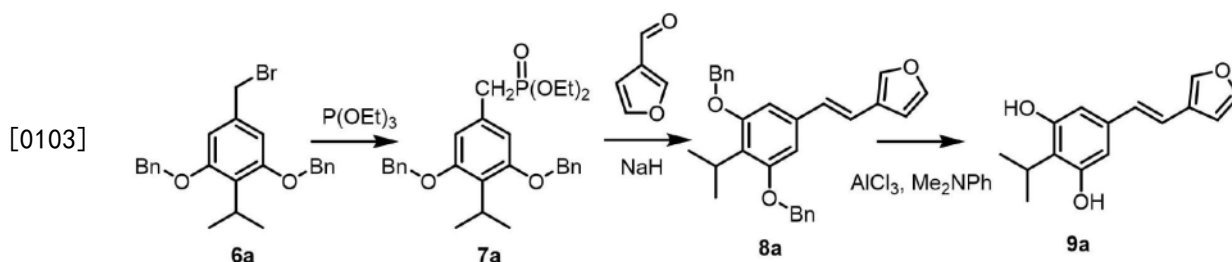
5.38-5.32 (m, 1H), 4.88 (dd, $J=2.3, 1.1$ Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.84 (s, 6H), 2.03 (d, $J=1.3$ Hz, 3H); GC-MS=208.

[0099] 步骤3、制备5-(溴甲基)-1,3-二甲氧基-2-(丙-1-烯-2-基)苯(6g)

[0100] 称取化合物5h(0.83g, 3.9mmol, 1eq)溶于10mL二氯甲烷溶液中, 0摄氏度下加入三溴化磷(1.6mL), 加热至室温, 反应6h, TLC监测反应结束后, 反应液用NaHCO₃饱和水溶液洗涤, 有机相用硫酸镁干燥, 减压浓缩, 经硅胶柱分离得到产物6g(897mg), 淡黄色固体, 熔点: 56°C, 收率91%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ6.63(s, 2H), 5.35(p, $J=1.6$ Hz, 1H), 4.88(dd, $J=2.3, 1.1$ Hz, 1H), 4.51(d, $J=2.4$ Hz, 2H), 3.84(s, 3H); GC-MS=271.

[0101] 实施例2

[0102] 本实施例2提供了一种五元杂环取代的苯乙烯衍生物的制备方法, 其合成路线为:



[0104] 制备方法包括步骤:

[0105] 步骤1、苯乙烯衍生物中间体与亚磷酸三乙酯的取代反应, 得到带亚磷酸乙酯基的苯乙烯衍生物:

[0106] 称取化合物6a(200mg, 0.47mmol, 1eq)加入25mL圆底烧瓶中, 加入亚磷酸三乙酯(5mL), 搅拌状态下加入四丁基溴化铵(15mg, 0.047mmol, 0.1eq), 加热至130摄氏度, 在氮气保护下反应6h, 在80°C加热下, 通过减压除去过量的亚磷酸三乙酯, 得到粗产物7a。

[0107] 步骤2、带亚磷酸乙酯基的苯乙烯衍生物与五元杂环进行第二取代反应, 制备五元杂环取代的苯乙烯衍生物中间体(E)-3-(3,5-双(苄氧基)-4-异丙基苯乙烯基)呋喃(8a):

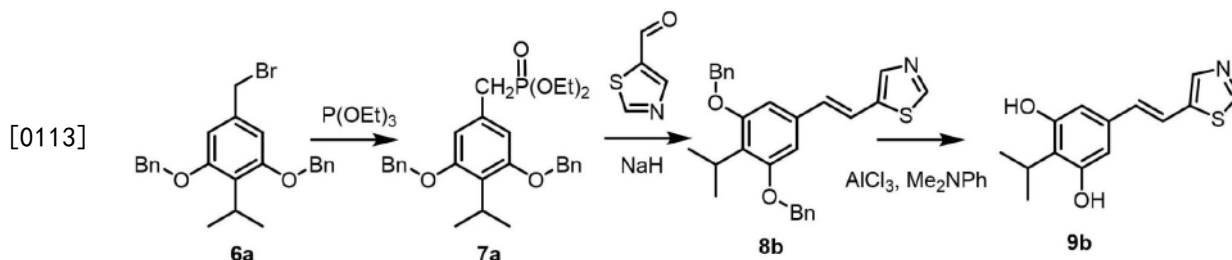
[0108] 将上述粗产物溶于四氢呋喃(5mL), 加入4-糠醛(78.7mg, 0.7mmol, 1.5eq)和氢化钠(56.4mg, 2.35mmol, 5eq), 在氮气保护下, 在室温反应12h, TLC监测反应结束后, 反应液溶于乙酸乙酯, 并用水洗涤, 将有机相在MgSO₄上干燥, 减压浓缩, 经硅胶柱分离得到产物8a(118mg), 黄色油状液体, 收率87%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.53(s, 1H), 7.47(d, $J=7.2$ Hz, 4H), 7.41(d, $J=6.8$ Hz, 4H), 7.39(d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.35(dd, $J=6.7, 2.0$ Hz, 2H), 7.26(s, 2H), 6.88(d, $J=16.2$ Hz, 1H), 6.75(s, 2H), 6.64(d, $J=16.2$ Hz, 1H), 5.11(s, 4H), 3.72(p, $J=7.1$ Hz, 1H), 1.32(d, $J=7.1$ Hz, 6H); GC-MS=424.

[0109] 步骤3、脱去苄基官能团制备(E)-5-(2-(呋喃-3-基)乙烯基)-2-异丙基苯-1,3-二醇(9a):

[0110] 称取118mg化合物8a(0.26mmol)于烧瓶中, 加入261mg(2.1mmol, 8eq)N,N-二甲基苯胺, 177mg(1mmol, 4eq)三氯化铝, 室温反应4h。TLC监测反应结束后, 溶于乙酸乙酯, 加入盐酸调节水相pH为1-2, 将有机相在MgSO₄上干燥, 减压浓缩, 经硅胶柱分离得到产物9a(57.9mg), 黄色固体, 熔点: 76°C, 收率84.0%。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ7.59(s, 1H), 7.47(d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.86(d, $J=16.2$ Hz, 1H), 6.71(d, $J=1.9$ Hz, 1H), 6.65(d, $J=16.2$ Hz, 1H), 6.41(s, 2H), 3.49(p, $J=7.0$ Hz, 1H), 1.31(d, $J=7.1$ Hz, 6H); GC-MS=244.

[0111] 实施例3

[0112] 本实施例3提供了一种五元杂环取代的苯乙烯衍生物的制备方法,其合成路线为:



[0114] 制备方法包括步骤:

[0115] 步骤1、苯乙烯衍生物中间体与亚磷酸三乙酯的取代反应,得到带亚磷酸乙酯基的苯乙烯衍生物:

[0116] 称取化合物6a (200mg, 0.47mmol, 1eq) 加入25mL圆底烧瓶中,加入亚磷酸三乙酯 (5mL), 搅拌状态下加入四丁基溴化铵 (15mg, 0.047mmol, 0.1eq), 加热至130摄氏度,在氮气保护下反应6h,在80摄氏度加热下,通过减压除去过量的亚磷酸三乙酯,得到粗产物7a。

[0117] 步骤2、带亚磷酸乙酯基的苯乙烯衍生物与五元杂环进行取代反应,制备五元杂环取代的苯乙烯衍生物中间体(E)-5-(3,5-双(苄氧基)-4-异丙基苯乙基)噻唑(8b):

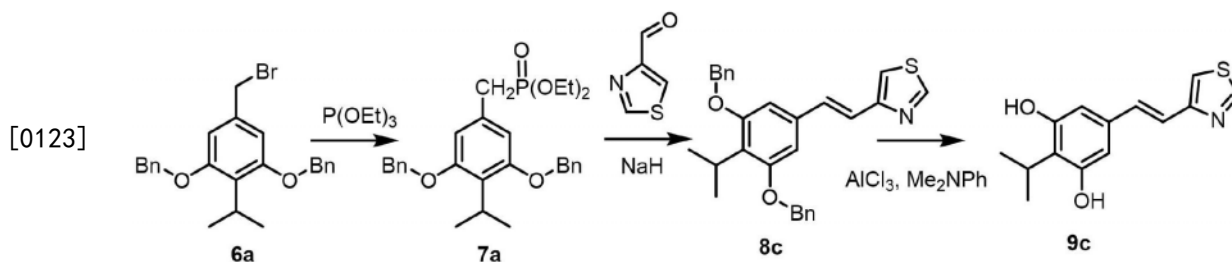
[0118] 将上述粗产物溶于四氢呋喃(5mL),加入噻唑-5-甲醛(64mg, 0.56mmol, 1.2eq)和氢化钠(56.4mg, 2.35mmol, 5eq),在氮气保护下,在室温反应12h,TLC监测反应结束后,反应液溶于乙酸乙酯,并用水洗涤,将有机相在MgSO₄上干燥,减压浓缩,经硅胶柱分离得到产物8b(141mg),黄色油状液体,收率71%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.65 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 4H), 7.45-7.38 (m, 4H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.15 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.85 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 5.12 (s, 4H), 3.73 (h, J=7.1Hz, 1H), 1.33 (d, J=7.1Hz, 6H); GC-MS=441.

[0119] 步骤3、脱去苄基官能团制备(E)-2-异丙基-5-(2-(噻唑-5-基)乙烯基)苯-1,3-二醇(9b):

[0120] 称取141mg化合物8b(0.35mmol)于烧瓶中,加入324mg(2.6mmol, 8eq)N,N-二甲基苯胺,221mg(1.3mmol, 4eq)三氯化铝,室温反应4h.TLC监测反应结束后,溶于乙酸乙酯,加入盐酸调节水相pH为1-2,将有机相在MgSO₄上干燥,减压浓缩,经硅胶柱分离得到产物9b(77.1mg),黄色固体,熔点:75°C,收率84.0%。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ8.84 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.19 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.79 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 3.51 (p, J=7.1Hz, 1H), 1.31 (d, J=7.1Hz, 7H); GC-MS=261.

[0121] 实施例4

[0122] 本实施例4提供了一种五元杂环取代的苯乙烯衍生物的制备方法,其合成路线为:



[0124] 制备方法包括步骤:

[0125] 步骤1、苯乙烯衍生物中间体与亚磷酸三乙酯的取代反应,得到带亚磷酸乙酯基的苯乙烯衍生物:

[0126] 称取化合物6a (200mg, 0.47mmol, 1eq) 加入25mL圆底烧瓶中,加入亚磷酸三乙酯 (5mL), 搅拌状态下加入四丁基溴化铵 (15mg, 0.047mmol, 0.1eq), 加热至130摄氏度, 在氮气保护下反应6h, 在80摄氏度加热下, 通过减压除去过量的亚磷酸三乙酯, 得到粗产物7a。

[0127] 步骤2、带亚磷酸乙酯基的苯乙烯衍生物与五元杂环进行取代反应, 制备五元杂环取代的苯乙烯衍生物中间体 (E)-4-(3,5-双(苄氧基)-4-异丙基苯乙烯基)噻唑 (8c):

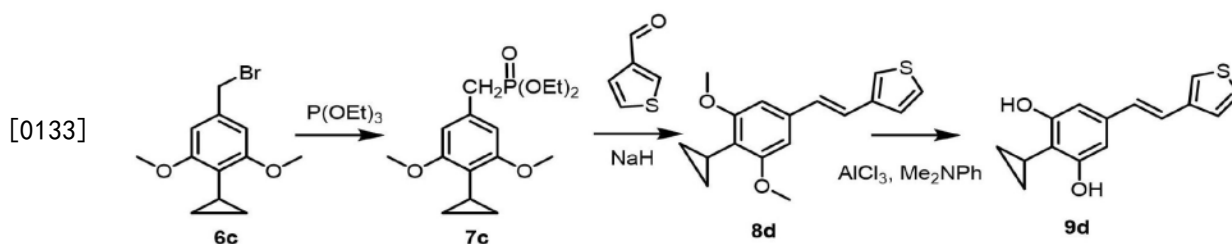
[0128] 将上述粗产物溶于四氢呋喃 (5mL), 加入噻唑-4-甲醛 (64mg, 0.56mmol, 1.2eq) 和氢氧化钠 (56.4mg, 2.35mmol, 5eq), 在氮气保护下, 在室温反应12h, TLC监测反应结束后, 反应液溶于乙酸乙酯, 并用水洗涤, 将有机相在MgSO₄上干燥, 减压浓缩, 经硅胶柱分离得到产物8c (147mg), 黄色油状液体, 收率71%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.82 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.47 (d, J=7.6Hz, 4H), 7.41 (d, J=15.9Hz, 1H), 7.41 (t, J=7.4Hz, 4H), 7.34 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.21 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.07 (d, J=15.9Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 5.12 (s, 4H), 3.74 (p, J=7.1Hz, 1H), 1.32 (d, J=7.1Hz, 6H); GC-MS=441.

[0129] 步骤3、脱去苄基官能团制备 (E)-2-异丙基-5-(2-(噻唑-4-基)乙烯基)苯-1,3-二醇 (9c)

[0130] 称取147mg化合物8c (0.36mmol) 于烧瓶中, 加入324mg (2.6mmol, 8eq) N,N-二甲基苯胺, 221mg (1.3mmol, 4eq) 三氯化铝, 室温反应4h。TLC监测反应结束后, 溶于乙酸乙酯, 加入盐酸调节水相pH为1-2, 将有机相在MgSO₄上干燥, 减压浓缩, 经硅胶柱分离得到产物9c (76.9mg), 白色固体, 熔点: 76°C, 收率84.0%。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ9.00 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.48 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.23 (d, J=16.1Hz, 1H), 7.06 (d, J=16.1Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 3.51 (p, J=7.1Hz, 1H), 1.32 (d, J=7.1Hz, 6H); GC-MS=261.

[0131] 实施例5

[0132] 本实施例5提供了一种五元杂环取代的苯乙烯衍生物的制备方法, 其合成路线为:



[0134] 备方法包括步骤:

[0135] 步骤1、苯乙烯衍生物中间体与亚磷酸三乙酯的取代反应, 得到带亚磷酸乙酯基的苯乙烯衍生物:

[0136] 称取化合物6c (200mg, 0.73mmol, 1eq) 加入25mL圆底烧瓶中, 加入亚磷酸三乙酯 (5mL), 搅拌状态下加入四丁基溴化铵 (23.6mg, 0.07mmol, 0.1eq), 加热至130摄氏度, 在氮气保护下反应6h, 在80摄氏度加热下通过减压除去过量的亚磷酸三乙酯, 得到粗产物7c。

[0137] 步骤2、带亚磷酸乙酯基的苯乙烯衍生物与五元杂环进行取代反应, 制备五元杂环取代的苯乙烯衍生物中间体 (E)-3-(4-环丙基-3,5-二甲氧基苯乙烯基)噻吩 (8d):

[0138] 以化合物7c为原料, 溶于四氢呋喃 (5mL), 加入3-噻吩醛 (110mg, 0.85mmol, 1.2eq)

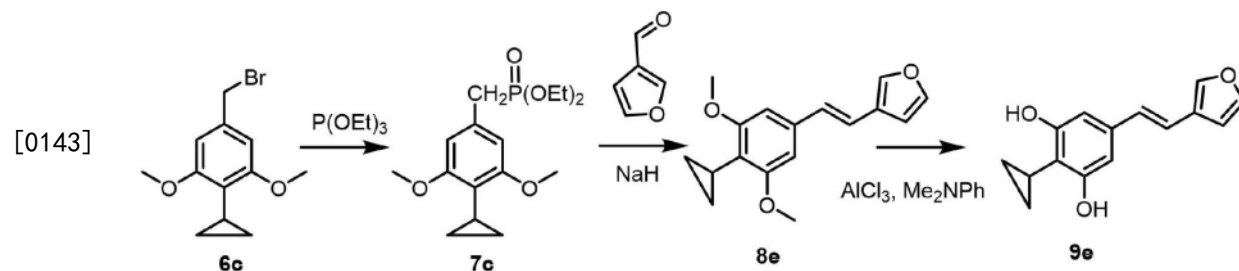
和氢氧化钠(88.4mg, 3.51mmol, 5eq), 在氮气保护下, 在室温反应4h, TLC监测反应结束后, 反应液溶于乙酸乙酯, 并用水洗涤, 将有机相在MgSO₄上干燥, 减压浓缩, 经硅胶柱分离得到产物8d (179mg), 黄色固体, 收率85%。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ7.55-7.46(m, 2H), 7.42(dd, J=4.9, 1.4Hz, 1H), 7.22(d, J=16.4Hz, 1H), 6.98(d, J=16.3Hz, 1H), 6.73(s, 2H), 3.74(s, 6H), 1.80(tt, J=8.8, 5.7Hz, 1H), 0.94-0.84(m, 2H), 0.75-0.64(m, 2H); GC-MS=286.

[0139] 步骤3、脱去苄基官能团制备(E)-2-环丙基-5-(2-(噻吩-3-基)乙烯基)苯-1,3-二醇(9d):

[0140] 称取179mg化合物8d于烧瓶中, 加入610mg (5mmol, 8eq) N,N-二甲基苯胺, 415mg (2.5mmol, 4eq) 三氯化铝, 室温反应5h。TLC监测反应结束后, 溶于乙酸乙酯, 加入盐酸调节水相pH为1-2, 将有机相在MgSO₄上干燥, 减压浓缩, 经硅胶柱分离得到产物9d (106.9mg), 黄色固体, 熔点: 96℃, 收率56%。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ7.37(qd, J=5.1, 2.1Hz, 2H), 7.32(dd, J=2.8, 1.4Hz, 1H), 7.02(d, J=16.3Hz, 1H), 6.80(d, J=16.2Hz, 1H), 6.46(s, 2H), 1.68(tt, J=8.3, 6.2Hz, 1H), 0.89-0.79(m, 4H); GC-MS=258.

[0141] 实施例6

[0142] 本实施例6提供了一种五元杂环取代的苯乙烯衍生物的制备方法, 其合成路线为:



[0144] 制备方法包括步骤:

[0145] 步骤1、苯乙烯衍生物中间体与亚磷酸三乙酯的取代反应, 得到带亚磷酸乙酯基的苯乙烯衍生物:

[0146] 称取化合物6c (200mg, 0.73mmol, 1eq) 加入25mL圆底烧瓶中, 加入亚磷酸三乙酯(5mL), 搅拌状态下加入四丁基溴化铵(23.6mg, 0.07mmol, 0.1eq), 加热至130摄氏度, 在氮气保护下反应6h, 在80摄氏度加热下, 通过减压除去过量的亚磷酸三乙酯, 得到粗产物7c。

[0147] 步骤2、带亚磷酸乙酯基的苯乙烯衍生物与五元杂环进行取代反应, 制备五元杂环取代的苯乙烯衍生物中间体(E)-3-(4-环丙基-3,5-二甲氧基苯乙炔基)呋喃(8e):

[0148] 以化合物7c为原料, 溶于四氢呋喃(5mL), 加入3-糠醛(83mg, 0.85mmol, 1.2eq) 和氢氧化钠(88.4mg, 3.51mmol, 5eq), 在氮气保护下, 在室温反应4h, TLC监测反应结束后, 反应液溶于乙酸乙酯, 并用水洗涤, 将有机相在MgSO₄上干燥, 减压浓缩, 经硅胶柱分离得到产物8e (147mg), 黄色固体, 收率85%。

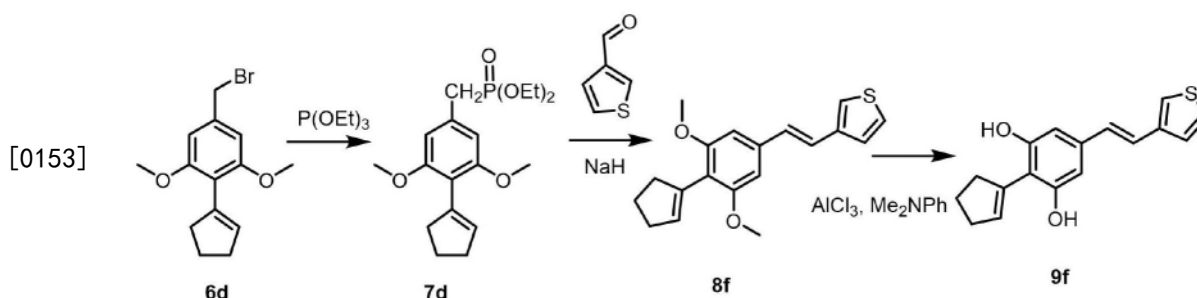
[0149] 步骤3、脱去苄基官能团制备(E)-2-环丙基-5-(2-(呋喃-3-基)乙烯基)苯-1,3-二醇(9e):

[0150] 称取147mg化合物8e于烧瓶中, 加入530mg (4.2mmol, 8eq) N,N-二甲基苯胺, 355mg (2.18mmol, 4eq) 三氯化铝, 室温反应5h。TLC监测反应结束后, 溶于乙酸乙酯, 加入盐酸调节水相pH为1-2, 将有机相在MgSO₄上干燥, 减压浓缩, 经硅胶柱分离得到产物9e (96.9mg), 黄色固体, 熔点: 87℃, 收率71%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.51(s, 1H), 7.40(d, J=1.8Hz, 1H),

7.26 (s, 1H), 6.90 (d, J=16.1Hz, 1H), 6.70-6.61 (m, 2H), 6.58 (s, 2H), 5.58 (s, 2H), 1.20-1.11 (m, 2H), 0.69 (td, J=5.6, 3.7Hz, 2H); GC-MS=242.

[0151] 实施例7

[0152] 本实施例7提供了一种五元杂环取代的苯乙烯衍生物的制备方法,其合成路线为:



[0154] 制备方法包括步骤:

[0155] 步骤1、苯乙烯衍生物中间体与亚磷酸三乙酯的取代反应,得到带亚磷酸乙酯基的苯乙烯衍生物:

[0156] 称取化合物6d (200mg, 0.67mmol, 1eq) 加入25mL圆底烧瓶中,加入亚磷酸三乙酯 (5mL), 搅拌状态下加入四丁基溴化铵 (21.6mg, 0.067mmol, 0.1eq), 加热至130摄氏度, 在氮气保护下反应6h, 在80摄氏度加热下, 通过减压除去过量的亚磷酸三乙酯, 得到粗产物7d;

[0157] 步骤2、带亚磷酸乙酯基的苯乙烯衍生物与五元杂环进行取代反应, 制备五元杂环取代的苯乙烯衍生物中间体 (E)-3-(4-(环戊-1-烯-1-基)-3,5-二甲氧基苯乙基) 噻吩 (8f):

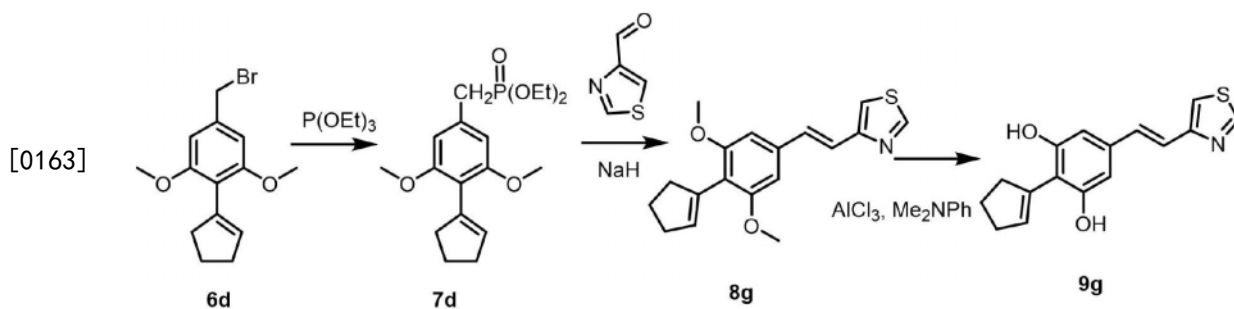
[0158] 以化合物7d为原料, 溶于四氢呋喃 (5mL), 加入3-噻吩醛 (93mg, 0.8mmol, 1.2eq) 和氢化钠 (85.4mg, 3.5mmol, 5eq), 在氮气保护下, 在室温反应4h, TLC监测反应结束后, 反应液溶于乙酸乙酯, 并用水洗涤, 将有机相在MgSO₄上干燥, 减压浓缩, 经硅胶柱分离得到产物8f (167mg), 黄色固体, 收率85%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.27 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.11 (d, J=16.2Hz, 1H), 6.92 (d, J=16.2Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 5.86-5.80 (m, 1H), 3.83 (d, J=2.4Hz, 6H), 2.66 (ddt, J=8.1, 5.8, 2.4Hz, 2H), 2.54 (ddt, J=7.7, 5.0, 2.4Hz, 2H), 1.98 (q, J=7.4Hz, 2H); GC-MS=312.

[0159] 步骤3、脱去苄基官能团制备 (E)-2-(环戊-1-烯-1-基)-5-(2-(噻吩-3-基)乙基) 苯-1,3-二醇 (9f):

[0160] 称取167mg化合物8f于烧瓶中, 加入523mg (4.2mmol, 8eq) N,N-二甲基苯胺, 355mg (2.1mmol, 4eq) 三氯化铝, 室温反应5h。TLC监测反应结束后, 溶于乙酸乙酯, 加入盐酸调节水相pH为1-2, 将有机相在MgSO₄上干燥, 减压浓缩, 经硅胶柱分离得到产物9f (112.9mg), 黄色固体, 熔点: 89°C, 收率71%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.32 (t, J=2.0Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.07 (d, J=16.2Hz, 1H), 6.80 (d, J=16.2Hz, 1H), 6.61 (s, 2H), 6.01 (p, J=2.1Hz, 1H), 5.17 (d, J=1.6Hz, 2H), 2.69 (ddt, J=7.7, 4.8, 2.3Hz, 2H), 2.61 (tq, J=7.7, 2.5Hz, 2H), 2.14-2.02 (m, 2H); GC-MS=284.

[0161] 实施例8

[0162] 本实施例8提供了一种五元杂环取代的苯乙烯衍生物的制备方法,其合成路线为:



[0164] 步骤1、苯乙烯衍生物中间体与亚磷酸三乙酯的取代反应,得到带亚磷酸乙酯基的苯乙烯衍生物:

[0165] 称取化合物6d (200mg, 0.67mmol, 1eq) 加入25mL圆底烧瓶中,加入亚磷酸三乙酯 (5mL), 搅拌状态下加入四丁基溴化铵 (21.6mg, 0.067mmol, 0.1eq), 加热至130摄氏度, 在氮气保护下反应6h, 在80摄氏度加热下, 通过减压除去过量的亚磷酸三乙酯, 得到粗产物7d。

[0166] 步骤2、带亚磷酸乙酯基的苯乙烯衍生物与五元杂环进行取代反应, 制备五元杂环取代的苯乙烯衍生物中间体 (E)-4-(4-(环戊-1-烯-1-基)-3,5-二甲氧基苯乙炔基) 噻唑 (8g):

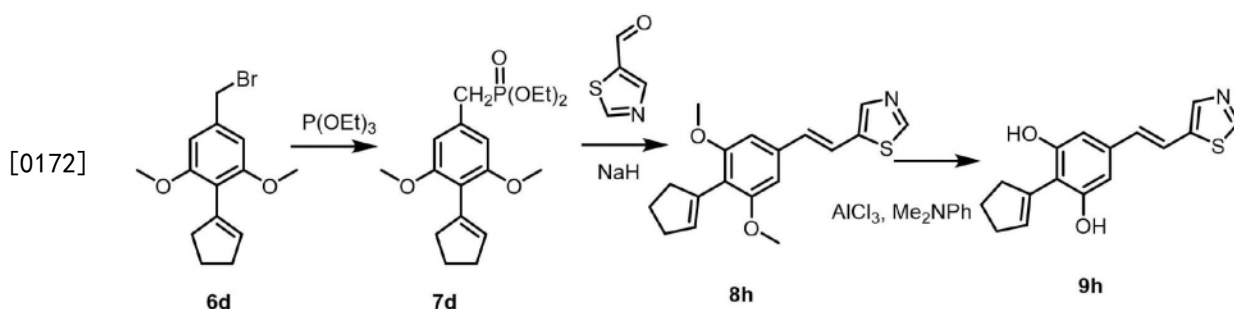
[0167] 以化合物7d为原料, 溶于四氢呋喃 (5mL), 加入氢氧化钠 (85.4mg, 3.50mmol, 5eq), 30min后加入噻唑-4-甲醛 (114mg, 1.01mmol, 1.5eq), 在氮气保护下, 在室温反应4h, TLC监测反应结束后, 反应液溶于乙酸乙酯, 并用水洗涤, 将有机相在MgSO₄上干燥, 减压浓缩, 经硅胶柱分离得到产物8g (196mg), 黄色固体, 收率93%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.66 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.23 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.89 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 5.86-5.81 (m, 1H), 3.84 (s, 6H), 2.65 (td, J=7.6, 2.2Hz, 2H), 2.54 (td, J=8.0, 7.6, 2.4Hz, 2H), 2.01 (dt, J=14.8, 7.4Hz, 2H); GC-MS=313。

[0168] 步骤3、脱去苄基官能团制备 (E)-2-(环戊-1-烯-1-基)-5-(2-(噻唑-4-基) 乙烯基) 苯-1,3-二醇 (9g)

[0169] 称取197mg化合物8g于烧瓶中, 加入523mg (4.2mmol, 8eq) N,N-二甲基苯胺, 355mg (2.1mmol, 4eq) 三氯化铝, 室温反应5h。TLC监测反应结束后, 溶于乙酸乙酯, 加入盐酸调节水相pH为1-2, 将有机相在MgSO₄上干燥, 减压浓缩, 经硅胶柱分离得到产物9g (112.9mg), 黄色固体, 熔点: 89°C, 收率71%。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.00 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.51 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.26 (d, J=16.1Hz, 1H), 7.12 (d, J=16.1Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.80 (p, J=2.2Hz, 1H), 2.69 (tq, J=7.0, 2.2Hz, 2H), 2.53 (tq, J=7.4, 2.5Hz, 2H), 2.00 (p, J=7.5Hz, 2H); GC-MS=285。

[0170] 实施例9

[0171] 本实施例9提供了一种五元杂环取代的苯乙烯衍生物的制备方法, 其合成路线为:



[0173] 制备方法包括步骤:

[0174] 步骤1、苯乙烯衍生物中间体与亚磷酸三乙酯的取代反应,得到带亚磷酸乙酯基的苯乙烯衍生物:

[0175] 制备称取化合物6d (200mg, 0.67mmol, 1eq) 加入25mL圆底烧瓶中,加入亚磷酸三乙酯(5mL),搅拌状态下加入四丁基溴化铵(21.6mg, 0.067mmol, 0.1eq),加热至130摄氏度,在氮气保护下反应6h,在80摄氏度加热下,通过减压除去过量的亚磷酸三乙酯,得到粗产物7d;

[0176] 步骤2、带亚磷酸乙酯基的苯乙烯衍生物与五元杂环进行取代反应,制备五元杂环取代的苯乙烯衍生物中间体(E)-5-(4-(环戊-1-烯-1-基)-3,5-二甲氧基苯乙基)噻唑(8h):

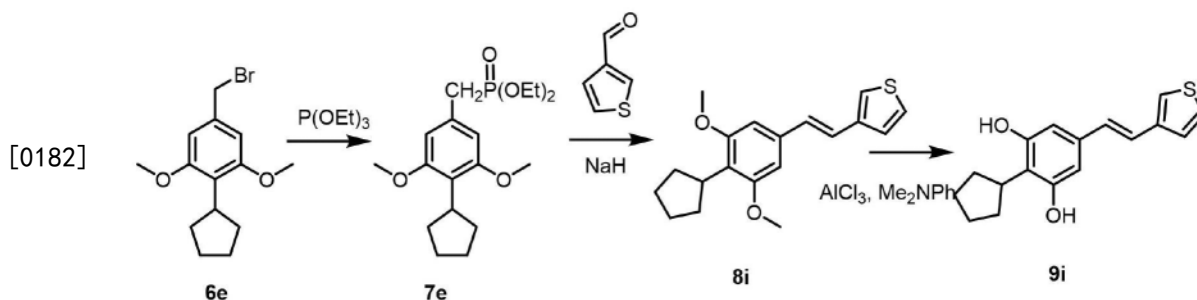
[0177] 以化合物7d为原料,溶于四氢呋喃(5mL),加入氢氧化钠(85.4mg, 3.50mmol, 5eq),30min后加入噻唑-5-甲醛(114mg, 1.01mmol, 1.5eq),在氮气保护下,在室温反应4h,TLC监测反应结束后,反应液溶于乙酸乙酯,并用水洗涤,将有机相在MgSO₄上干燥,减压浓缩,经硅胶柱分离得到产物8h(176mg),黄色固体,收率83%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.66(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.23(d, J=16.0Hz, 1H), 6.89(d, J=16.0Hz, 1H), 6.67(s, 2H), 5.86-5.81(m, 1H), 3.84(s, 6H), 2.65(td, J=7.6, 2.2Hz, 2H), 2.54(td, J=8.0, 7.6, 2.4Hz, 2H), 2.01(dt, J=14.8, 7.4Hz, 2H); GC-MS=313.

[0178] 步骤3、脱去苄基官能团制备(E)-2-(环戊-1-烯-1-基)-5-(2-(噻唑-5-基)乙基)苯-1,3-二醇(9h):

[0179] 称取176mg化合物8h于烧瓶中,加入548mg(4.5mmol, 8eq)N,N-二甲基苯胺,375mg(2.3mmol, 4eq)三氯化铝,室温反应5h.TLC监测反应结束后,溶于乙酸乙酯,加入盐酸调节水相pH为1-2,将有机相在MgSO₄上干燥,减压浓缩,经硅胶柱分离得到产物9h(112mg),黄色固体,熔点:89℃,收率70%。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ8.85(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.26(d, J=16.0Hz, 1H), 6.83(d, J=16.0Hz, 1H), 6.53(s, 2H), 5.80(t, J=2.2Hz, 1H), 2.68(tq, J=7.5, 2.2Hz, 2H), 2.53(tq, J=7.3, 2.4Hz, 2H), 2.06-1.94(m, 2H); GC MS=285.

[0180] 实施例10

[0181] 本实施例10提供了一种五元杂环取代的苯乙烯衍生物的制备方法,其合成路线为:



[0183] 制备方法包括步骤:

[0184] 步骤1、苯乙烯衍生物中间体与亚磷酸三乙酯的取代反应,得到带亚磷酸乙酯基的苯乙烯衍生物:

[0185] 称取化合物6e (200mg, 0.67mmol, 1eq) 加入25mL圆底烧瓶中,加入亚磷酸三乙酯

(5mL), 搅拌状态下加入四丁基溴化铵 (21.6mg, 0.067mmol, 0.1eq), 加热至130摄氏度, 在氮气保护下反应6h, 在80摄氏度加热下, 通过减压除去过量的亚磷酸三乙酯, 得到粗产物7e;

[0186] 步骤2、带亚磷酸乙酯基的苯乙烯衍生物与五元杂环进行取代反应, 制备五元杂环取代的苯乙烯衍生物中间体 (E)-3-(4-环戊基-3,5-二甲氧基苯乙炔基) 噻吩 (8i):

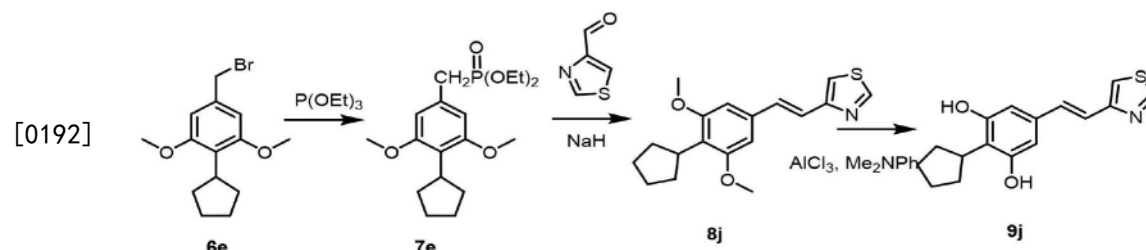
[0187] 以化合物7e为原料, 溶于四氢呋喃 (5mL), 加入3-噻吩醛 (93mg, 0.8mmol, 1.2eq) 和氢化钠 (85.4mg, 3.5mmol, 5eq), 在氮气保护下, 在室温反应4h, TLC监测反应结束后, 反应液溶于乙酸乙酯, 并用水洗涤, 将有机相在MgSO₄上干燥, 减压浓缩, 经硅胶柱分离得到产物8i (178mg), 黄色固体, 收率85%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.33 (qd, J=5.2, 2.1Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.07 (d, J=16.2Hz, 1H), 6.90 (d, J=16.2Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.67-3.61 (m, 1H), 1.93-1.70 (m, 6H), 1.61 (d, J=6.2Hz, 2H); GC-MS=314.

[0188] 步骤3、脱去苄基官能团制备 (E)-2-环戊基-5-(2-(噻吩-3-基) 乙烯基) 苯-1,3-二醇 (9i)

[0189] 称取178mg化合物8i于烧瓶中, 加入533mg (4.3mmol, 8eq) N,N-二甲基苯胺, 360mg (2.2mmol, 4eq) 三氯化铝, 室温反应5h。TLC监测反应结束后, 溶于乙酸乙酯, 加入盐酸调节水相pH为1-2, 将有机相在MgSO₄上干燥, 减压浓缩, 经硅胶柱分离得到产物9i (119mg), 黄色固体, 熔点: 89°C, 收率72%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.31 (d, J=2.1Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.00 (d, J=16.2Hz, 1H), 6.75 (d, J=16.2Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.44 (p, J=9.0Hz, 1H), 2.06-1.93 (m, 2H), 1.88 (tt, J=10.6, 6.8Hz, 4H), 1.67 (s, 2H); GC-MS=286.

[0190] 实施例11

[0191] 本实施例11提供了一种五元杂环取代的苯乙烯衍生物的制备方法, 其合成路线为:



[0193] 制备方法包括步骤:

[0194] 步骤1、苯乙烯衍生物中间体与亚磷酸三乙酯的取代反应, 得到带亚磷酸乙酯基的苯乙烯衍生物:

[0195] 称取化合物6e (200mg, 0.67mmol, 1eq) 加入25mL圆底烧瓶中, 加入亚磷酸三乙酯 (5mL), 搅拌状态下加入四丁基溴化铵 (21.6mg, 0.067mmol, 0.1eq), 加热至130摄氏度, 在氮气保护下反应6h, 在80摄氏度加热下, 通过减压除去过量的亚磷酸三乙酯, 得到粗产物7e;

[0196] 步骤2、带亚磷酸乙酯基的苯乙烯衍生物与五元杂环进行取代反应, 制备五元杂环取代的苯乙烯衍生物中间体制备 (E)-4-(4-环戊基-3,5-二甲氧基苯乙炔基) 噻唑 (8j):

[0197] 以化合物7e为原料, 溶于四氢呋喃 (5mL), 加入噻唑-4-甲醛 (113mg, 1.0mmol, 1.5eq) 和氢化钠 (85.4mg, 3.5mmol, 5eq), 在氮气保护下, 在室温反应4h, TLC监测反应结束后, 反应液溶于乙酸乙酯, 并用水洗涤, 将有机相在MgSO₄上干燥, 减压浓缩, 经硅胶柱分离得到产物8j (193mg), 黄色固体, 收率92%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.82 (d, J=1.9Hz, 1H),

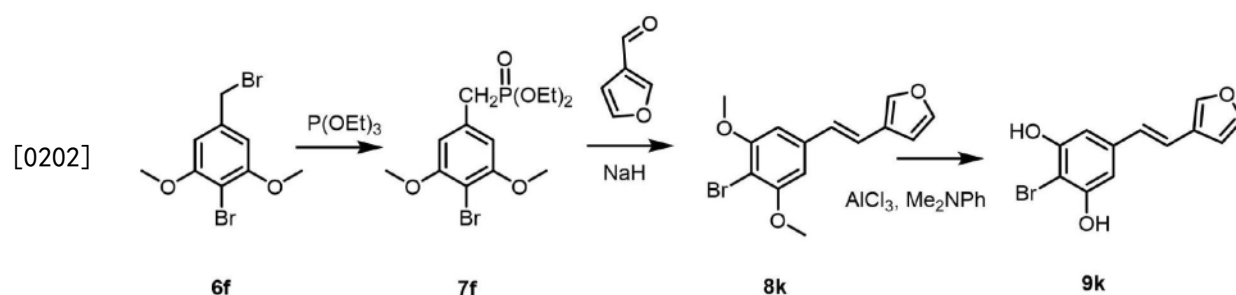
7.46 (d, J=15.9Hz, 1H), 7.21 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.12 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 3.84 (s, 6H), 1.98-1.68 (m, 8H); GC-MS=315.

[0198] 步骤3、脱去苄基官能团制备(E)-2-环戊基-5-(2-(噻唑-4-基)乙烯基)苯-1,3-二醇(9j):

[0199] 称取193mg化合物8j于烧瓶中,加入535mg(4.3mmol, 8eq)N,N-二甲基苯胺,362mg(2.2mmol, 4eq)三氯化铝,室温反应5h。TLC监测反应结束后,溶于乙酸乙酯,加入盐酸调节水相pH为1-2,将有机相在MgSO₄上干燥,减压浓缩,经硅胶柱分离得到产物9j(112mg),黄色固体,熔点:73℃,收率71%。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ8.99 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.47 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.23 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.06 (d, J=16.1Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 3.63-3.49 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 2H), 1.87 (qd, J=7.9, 6.5, 3.4Hz, 2H), 1.79-1.68 (m, 2H), 1.63 (qd, J=7.4, 6.9, 3.3Hz, 2H); GC-MS=287.

[0200] 实施例12

[0201] 本实施例12提供了一种五元杂环取代的苯乙烯衍生物的制备方法,其合成路线为:



[0203] 制备方法包括步骤:

[0204] 步骤1、苯乙烯衍生物中间体与亚磷酸三乙酯的取代反应,得到带亚磷酸乙酯基的苯乙烯衍生物:

[0205] 称取化合物6f(200mg, 0.64mmol, 1eq)加入25mL圆底烧瓶中,加入亚磷酸三乙酯(5mL),搅拌状态下加入四丁基溴化铵(21.6mg, 0.06mmol, 0.1eq),加热至130摄氏度,在氮气保护下反应6h,在80摄氏度加热下,通过减压除去过量的亚磷酸三乙酯,得到粗产物7f;

[0206] 步骤2、带亚磷酸乙酯基的苯乙烯衍生物与五元杂环进行取代反应,制备五元杂环取代的苯乙烯衍生物中间体(E)-3-(4-溴-3,5-二甲氧基苯乙烯基)呋喃(8k):

[0207] 以化合物7f为原料,溶于四氢呋喃(5mL),加入3-糠醛(78mg, 0.8mmol, 1.2eq)和氢氧化钠(85.4mg, 3.5mmol, 5eq),在氮气保护下,在室温反应4h, TLC监测反应结束后,反应液溶于乙酸乙酯,并用水洗涤,将有机相在MgSO₄上干燥,减压浓缩,经硅胶柱分离得到产物8k(167mg),黄色固体,收率85%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.59 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.88 (d, J=16.2Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.64 (d, J=16.2Hz, 1H), 6.47 (s, 2H), 5.12 (dq, J=3.0, 1.5Hz, 1H), 4.67 (dd, J=2.4, 1.1Hz, 1H), 3.71 (s, 6H), 1.83 (s, J=1.2Hz, 3H); GC-MS=309.

[0208] 步骤3、脱去苄基官能团制备

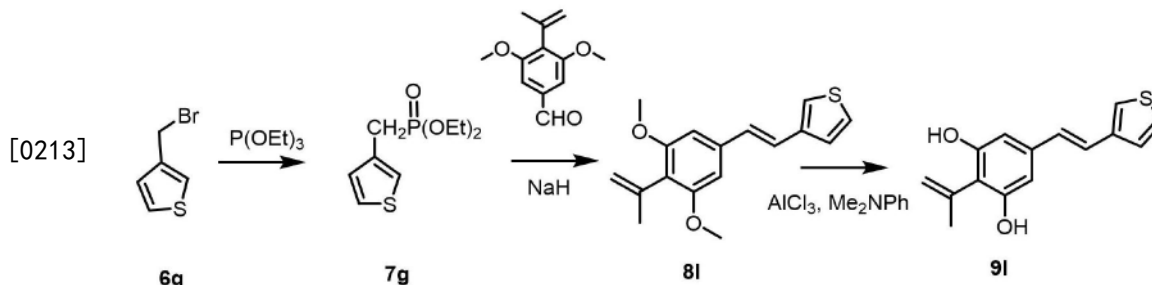
[0209] (E)-2-溴-5-(2-(呋喃-3-基)乙烯基)苯-1,3-二醇(9k)

[0210] 称取167mg化合物8k(0.54mmol)于烧瓶中,加入524mg(4.6mmol, 8eq)N,N-二甲基苯胺,356mg(2.1mmol, 4eq)三氯化铝,室温反应4h。TLC监测反应结束后,溶于乙酸乙酯,加入盐酸调节水相pH为1-2,将有机相在MgSO₄上干燥,减压浓缩,经硅胶柱分离得到产物9k

(108.1mg), 黄色固体, 熔点: 75°C, 收率66%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.54 (s, 1H), 7.41 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.94 (d, J=16.1Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 6.67 (d, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.39 (s, 2H); GC-MS=281.

[0211] 实施例13

[0212] 本实施例13提供了一种五元杂环取代的苯乙烯衍生物的制备方法, 其合成路线为:



[0214] 制备方法包括步骤:

[0215] 步骤1、苯乙烯衍生物中间体与亚磷酸三乙酯的取代反应, 得到带亚磷酸乙酯基的苯乙烯衍生物:

[0216] 称取3-(溴甲基)噻吩 (200mg, 1.12mmol, 1eq) 加入25mL圆底烧瓶中, 加入亚磷酸三乙酯 (5mL), 搅拌状态下加入四丁基溴化铵 (35mg, 0.107mmol, 0.1eq), 加热至130摄氏度, 在氮气保护下反应6h, 在80摄氏度加热下, 通过减压除去过量的亚磷酸三乙酯, 得到粗产物7g。

[0217] 步骤2、带亚磷酸乙酯基的苯乙烯衍生物与五元杂环进行取代反应, 制备五元杂环取代的苯乙烯衍生物中间体(E)-3-(3,5-二甲氧基-4-(丙-1-烯-2-基)苯乙烯基)噻吩:

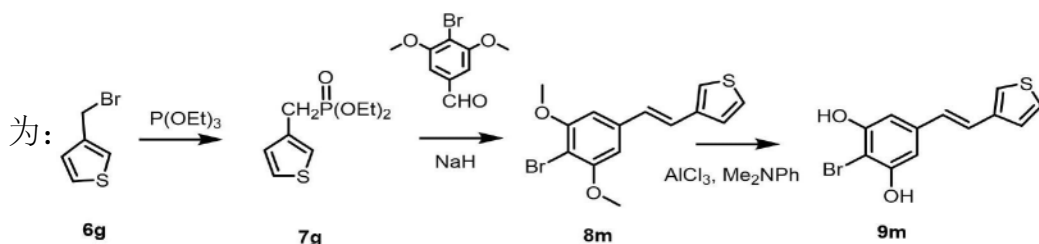
[0218] 以化合物7g为原料, 溶于四氢呋喃 (5mL), 加入3,5-二甲氧基-4-(1-甲基乙烯基)苯甲醛 (280mg, 1.35mmol, 1.2eq) 和氢化钠 (135.4mg, 5.55mmol, 5eq), 在氮气保护下, 在室温反应12h, TLC监测反应结束后, 反应液溶于乙酸乙酯, 并用水洗涤, 将有机相在MgSO₄上干燥, 减压浓缩, 经硅胶柱分离得到产物8I (274mg), 黄色固体, 收率85%。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ7.55-7.48 (m, 2H), 7.42 (s, J=4.5, 1.8Hz, 1H), 7.26 (d, J=16.3Hz, 1H), 7.01 (d, J=16.5Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 5.12 (dq, J=3.0, 1.5Hz, 1H), 4.67 (dd, J=2.4, 1.1Hz, 1H), 3.71 (s, 6H), 1.83 (s, J=1.2Hz, 3H); GC-MS=286.

[0219] 步骤3、脱去苄基官能团制备(E)-2-(丙-1-烯-2-基)-5-(2-(噻吩-3-基)乙烯基)苯-1,3-二醇 (9I):

[0220] 称取274mg化合物8I (0.95mmol) 于烧瓶中, 加入924mg (7.6mmol, 8eq) N,N-二甲基苯胺, 636mg (3.8mmol, 4eq) 三氯化铝, 室温反应4h。TLC监测反应结束后, 溶于乙酸乙酯, 加入盐酸调节水相pH为1-2, 将有机相在MgSO₄上干燥, 减压浓缩, 经硅胶柱分离得到产物9I (128.1mg), 黄色固体, 熔点: 75°C, 收率56.0%。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ7.41-7.35 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.05 (d, J=16.3Hz, 1H), 6.81 (d, J=16.3Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 5.30 (dt, J=2.9, 1.5Hz, 1H), 4.92-4.89 (m, 1H), 2.02 (d, J=1.3Hz, 3H); GC-MS=258.

[0221] 实施例14

[0222] 本实施例14提供了一种五元杂环取代的苯乙烯衍生物的制备方法, 其合成路线



[0223] 制备方法包括步骤:

[0224] 步骤1、苯乙烯衍生物中间体与亚磷酸三乙酯的取代反应,得到带亚磷酸乙酯基的苯乙烯衍生物:

[0225] 称取化合物6g (200mg, 1.12mmol, 1eq) 加入25mL圆底烧瓶中,加入亚磷酸三乙酯 (5mL), 搅拌状态下加入四丁基溴化铵 (35mg, 0.107mmol, 0.1eq), 加热至130摄氏度, 在氮气保护下反应6h, 在80摄氏度加热下, 通过减压除去过量的亚磷酸三乙酯, 得到粗产物7g。

[0226] 步骤2、带亚磷酸乙酯基的苯乙烯衍生物与五元杂环进行取代反应, 制备五元杂环取代的苯乙烯衍生物中间体 (E)-3-(4-溴-3,5-二甲氧基苯乙烯基) 噻吩 (8m):

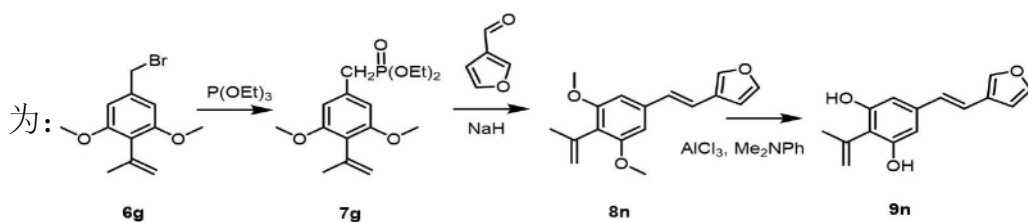
[0227] 以化合物7g为原料, 溶于四氢呋喃 (5mL), 加入4-溴-3,5-二甲氧基苯甲醛 (280mg, 1.35mmol, 1.2eq) 和氢化钠 (135.4mg, 5.55mmol, 5eq), 在氮气保护下, 在室温反应12h, TLC监测反应结束后, 反应液溶于乙酸乙酯, 并用水洗涤, 将有机相在MgSO₄上干燥, 减压浓缩, 经硅胶柱分离得到产物8m (274mg), 黄色固体, 收率85%。

[0228] 步骤3、脱去苄基官能团制备 (E)-2-溴-5-(2-(噻吩-3-基) 乙烯基) 苯-1,3-二醇 (9m):

[0229] 称取274mg化合物8m (0.95mmol) 于烧瓶中, 加入924mg (7.6mmol, 8eq) N,N-二甲基苯胺, 636mg (3.8mmol, 4eq) 三氯化铝, 室温反应4h。TLC监测反应结束后, 溶于乙酸乙酯, 加入盐酸调节水相pH为1-2, 将有机相在MgSO₄上干燥, 减压浓缩, 经硅胶柱分离得到产物9m (148.1mg), 黄色固体, 熔点: 75°C, 收率77%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.32 (d, J=2.1Hz, 2H), 7.28 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.09 (d, J=16.2Hz, 1H), 6.79 (d, J=16.2Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 5.40 (s, 2H); GC-MS=297.

[0230] 实施例15

[0231] 本实施例15提供了一种五元杂环取代的苯乙烯衍生物的制备方法, 其合成路线



[0232] 制备方法包括步骤:

[0233] 步骤1、苯乙烯衍生物中间体与亚磷酸三乙酯的取代反应, 得到带亚磷酸乙酯基的苯乙烯衍生物:

[0234] 称取化合物6g (200mg, 1.12mmol, 1eq) 加入25mL圆底烧瓶中, 加入亚磷酸三乙酯 (5mL), 搅拌状态下加入四丁基溴化铵 (35mg, 0.107mmol, 0.1eq), 加热至130摄氏度, 在氮气保护下反应6h, 在80摄氏度加热下, 通过减压除去过量的亚磷酸三乙酯, 得到粗产物7g。

[0235] 步骤2、带亚磷酸乙酯基的苯乙烯衍生物与五元杂环进行取代反应, 制备五元杂环

取代的苯乙烯衍生物中间体 (E)-3-(3,5-二甲氧基-4-(丙-1-烯-2-基)苯乙炔基)咪唑(8n):

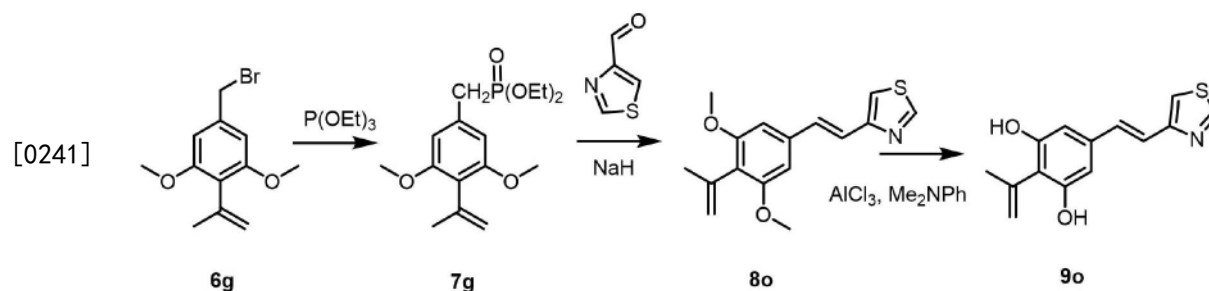
[0236] 以化合物7g为原料,溶于四氢呋喃(5mL),加入3-甲基咪唑(138mg,1.45mmol,2eq)和氢氧化钠(69mg,2.9mmol,5eq),在氮气保护下,在室温反应12h,TLC监测反应结束后,反应液溶于乙酸乙酯,并用水洗涤,将有机相在MgSO₄上干燥,减压浓缩,经硅胶柱分离得到产物8n(166mg),黄色固体,收率85%。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ7.59(s,1H),7.46(s,1H),7.06(d,J=16.3Hz,1H),6.95(s,1H),6.82(d,J=16.3Hz,1H),6.78(s,2H),5.12(dq,J=3.0,1.5Hz,1H),4.67(dd,J=2.4,1.1Hz,1H),3.71(s,6H),1.83(s,J=1.2Hz,3H);GC-MS=270.

[0237] 步骤3、脱去苄基官能团制备(E)-5-(2-(咪唑-3-基)乙炔基)-2-(丙-1-烯-2-基)苯-1,3-二醇(9n):

[0238] 称取166mg化合物8n(0.95mmol)于烧瓶中,加入724mg(5.8mmol,8eq)N,N-二甲基苯胺,736mg(4.8mmol,6eq)三氯化铝,室温反应4h.TLC监测反应结束后,溶于乙酸乙酯,加入盐酸调节水相pH为1-2,将有机相在MgSO₄上干燥,减压浓缩,经硅胶柱分离得到产物9n(148mg),黄色固体,熔点72℃,收率67%。¹H NMR(400MHz,MeOD) δ7.60(s,1H),7.47(s,1H),6.91(d,J=16.2Hz,1H),6.72(s,1H),6.68(d,J=16.2Hz,1H),6.48(s,2H),5.31(q,J=1.8Hz,1H),4.89(q,J=1.8Hz,1H),2.03(d,J=1.3Hz,3H);GC-MS=242.

[0239] 实施例16

[0240] 本实施例16提供了一种五元杂环取代的苯乙烯衍生物的制备方法,其合成路线为:



[0242] 制备方法包括步骤:

[0243] 步骤1、苯乙烯衍生物中间体与亚磷酸三乙酯的取代反应,得到带亚磷酸乙酯基的苯乙烯衍生物:

[0244] 制备称取化合物6g(200mg,0.73mmol,1eq)加入25mL圆底烧瓶中,加入亚磷酸三乙酯(5mL),搅拌状态下加入四丁基溴化铵(31.6mg,0.07mmol,0.1eq),加热至130摄氏度,在氮气保护下反应6h,在80摄氏度加热下,通过减压除去过量的亚磷酸三乙酯,得到粗产物7g。

[0245] 步骤2、带亚磷酸乙酯基的苯乙烯衍生物与五元杂环进行取代反应,制备五元杂环取代的苯乙烯衍生物中间体(E)-4-(3,5-二甲氧基-4-(丙-1-烯-2-基)苯乙炔基)噻唑(8o):

[0246] 以化合物7g为原料,溶于四氢呋喃(5mL),加入噻唑-4-甲醛(125mg,1.1mmol,1.5eq)和氢氧化钠(88.7mg,3.5mmol,5eq),在氮气保护下,在室温反应4h,TLC监测反应结束后,反应液溶于乙酸乙酯,并用水洗涤,将有机相在MgSO₄上干燥,减压浓缩,经硅胶柱分离得到产物8o(178mg),黄色固体,收率85%。¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ8.83(d,J=2.1Hz,1H),

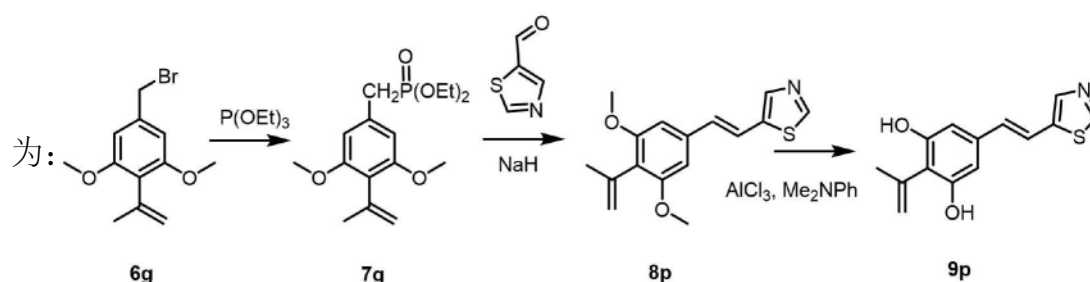
7.48 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.24 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.15 (d, J=15.9Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 5.37-5.31 (m, 1H), 4.89 (dd, J=2.2, 1.1Hz, 1H), 3.85 (s, 6H), 3.82 (s, 3H); GC-MS=287.

[0247] 步骤3、脱去苄基官能团制备(E)-2-(丙-1-烯-2-基)-5-(2-(噻唑-4-基)乙烯基)苯-1,3-二醇(9o)

[0248] 称取178mg化合物8o于烧瓶中,加入533mg(4.3mmol, 8eq)N,N-二甲基苯胺,360mg(2.2mmol, 4eq)三氯化铝,室温反应5h。TLC监测反应结束后,溶于乙酸乙酯,加入盐酸调节水相pH为1-2,将有机相在MgSO₄上干燥,减压浓缩,经硅胶柱分离得到产物9o(119mg),黄色固体,熔点89℃,收率72%。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ9.00 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.51 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.26 (d, J=16.1Hz, 1H), 7.11 (d, J=16.1Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.31 (dt, J=3.1, 1.5Hz, 1H), 4.91 (dt, J=3.1, 1.5Hz, 1H) 2.03 (d, J=1.4Hz, 3H); GC-MS=259.

[0249] 实施例17

[0250] 本实施例17提供了一种五元杂环取代的苯乙烯衍生物的制备方法,其合成路线



[0251] 制备方法包括步骤:

[0252] 步骤1、苯乙烯衍生物中间体与亚磷酸三乙酯的取代反应,得到带亚磷酸乙酯基的苯乙烯衍生物:

[0253] 称取化合物6g(200mg, 0.73mmol, 1eq)加入25mL圆底烧瓶中,加入亚磷酸三乙酯(5mL),搅拌状态下加入四丁基溴化铵(31.6mg, 0.07mmol, 0.1eq),加热至130摄氏度,在氮气保护下反应6h,在80摄氏度加热下,通过减压除去过量的亚磷酸三乙酯,得到粗产物7g。

[0254] 步骤2、带亚磷酸乙酯基的苯乙烯衍生物与五元杂环进行取代反应,制备五元杂环取代的苯乙烯衍生物中间体(E)-5-(3,5-二甲氧基-4-(丙-1-烯-2-基)苯乙烯基)噻唑(8p):

[0255] 以化合物7g为原料,溶于四氢呋喃(5mL),加入噻唑-5-甲醛(125mg, 1.1mmol, 1.5eq)和氢化钠(88.7mg, 3.5mmol, 5eq),在氮气保护下,在室温反应4h,TLC监测反应结束后,反应液溶于乙酸乙酯,并用水洗涤,将有机相在MgSO₄上干燥,减压浓缩,经硅胶柱分离得到产物8p(171mg),黄色固体,收率81%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.69 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.25 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.96-6.87 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 5.36 (t, J=1.9Hz, 1H), 4.91 (dd, J=2.3, 1.1Hz, 1H), 3.88 (s, 6H), 2.04 (s, 3H); GC-MS=287.

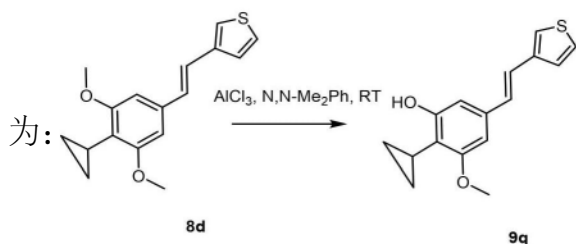
[0256] 步骤3、脱去苄基官能团制备(E)-2-(丙-1-烯-2-基)-5-(2-(噻唑-5-基)乙烯基)苯-1,3-二醇(9p)

[0257] 称取171mg化合物8p于烧瓶中,加入513mg(4.1mmol, 8eq)N,N-二甲基苯胺,356mg(2.1mmol, 4eq)三氯化铝,室温反应5h。TLC监测反应结束后,溶于乙酸乙酯,加入盐酸调节水相pH为1-2,将有机相在MgSO₄上干燥,减压浓缩,经硅胶柱分离得到产物9p(109mg),黄色固体,熔点89℃,收率67%。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ8.86 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.26 (d, J=

16.1Hz, 1H), 6.84(d, J=16.1Hz, 1H), 6.53(s, 2H), 5.33(dt, J=2.5, 1.5Hz, 1H), 4.92(dt, J=2.4, 1.1Hz, 1H), 2.04(t, J=1.2Hz, 3H); GC-MS=259.

[0258] 实施例18

[0259] 本实施例18提供了一种五元杂环取代的苯乙烯衍生物的制备方法,其合成路线



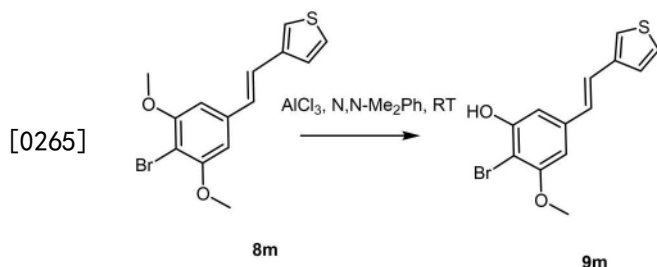
[0260] 制备方法包括步骤:

[0261] 步骤1、制备(E)-2-环丙基-3-甲氧基-5-(2-(噻吩-3-基)乙烯基)苯酚(9q)

[0262] 称取150mg化合物8d(0.52mmol)于烧瓶中,加入254mg(2.06mmol, 4eq)N,N-二甲基苯胺,261mg(1.5mmol, 3eq)三氯化铝,室温反应4h。TLC监测反应结束后,溶于乙酸乙酯,加入盐酸调节水相pH为1-2,将有机相在MgSO₄上干燥,减压浓缩,经硅胶柱分离得到产物9q(101mg),黄色固体,熔点:75°C,收率72%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.36-7.28(m, 2H), 7.07(d, J=16.2Hz, 1H), 6.85(d, J=16.2Hz, 1H), 6.68(d, J=1.6Hz, 1H), 6.55(d, J=1.6Hz, 1H), 5.87(s, 1H), 3.88(s, 3H), 1.50(tt, J=8.1, 5.5Hz, 1H), 1.08-0.99(m, 2H), 0.68-0.60(m, 2H); GC-MS=272.

[0263] 实施例19

[0264] 本实施例19提供了一种五元杂环取代的苯乙烯衍生物的制备方法,其合成路线为:



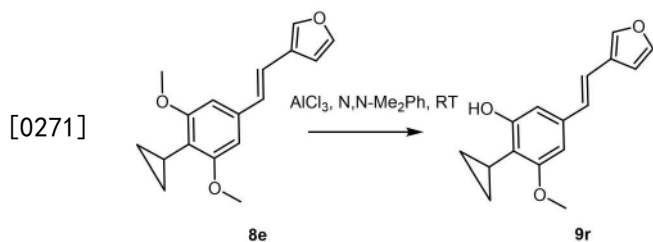
[0266] 制备方法包括步骤:

[0267] 步骤1、制备(E)-2-溴-3-甲氧基-5-(2-(噻吩-3-基)乙烯基)苯酚(9m)

[0268] 称取150mg化合物8m(0.52mmol)于烧瓶中,加入225mg(1.86mmol, 4eq)N,N-二甲基苯胺,161mg(0.9mmol, 2eq)三氯化铝,室温反应4h。TLC监测反应结束后,溶于乙酸乙酯,加入盐酸调节水相pH为1-2,将有机相在MgSO₄上干燥,减压浓缩,经硅胶柱分离得到产物9m(107mg),黄色固体,熔点:75°C,收率75%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.36-7.31(m, 2H), 7.29(d, J=2.2Hz, 1H), 7.12(d, J=16.2Hz, 1H), 6.87(s, 1H), 6.84(s, 1H), 6.79(s, 1H), 6.59(d, J=1.9Hz, 1H), 5.63(s, 1H), 3.94(s, 3H); GC-MS=311.

[0269] 实施例20

[0270] 本实施例20提供了一种五元杂环取代的苯乙烯衍生物的制备方法,其合成路线为:



[0272] 制备方法包括步骤:

[0273] 步骤1、制备(E)-5-(2-(呋喃-3-基)乙烯基)-2-异丙基-3-甲氧基苯酚(9r)

[0274] 称取150mg化合物8e(0.52mmol)于烧瓶中,加入274mg(2.26mmol,4eq)N,N-二甲基苯胺,184mg(1.1mmol,2eq)三氯化铝,室温反应4h。TLC监测反应结束后,溶于乙酸乙酯,加入盐酸调节水相pH为1-2,将有机相在MgSO₄上干燥,减压浓缩,经硅胶柱分离得到产物9r(101mg),黄色固体,熔点:75℃,收率72%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.52(d,J=1.4Hz,1H),7.41(d,J=1.9Hz,1H),6.88(d,J=16.1Hz,1H),6.69(d,J=16.1Hz,1H),6.63(d,J=1.9Hz,1H),6.56(d,J=1.5Hz,1H),6.48(d,J=1.6Hz,1H),4.71(s,1H),3.84(s,3H),3.50(p,J=7.1Hz,1H),1.32(d,J=7.1Hz,6H);GC-MS=258.

[0275] 试验例1

[0276] 本试验例对实施例2-20制备得到的苯乙烯衍生物进行对小鼠巨噬细胞(RAW264.7)的毒性测试以及对脂多糖(LPS)诱导的巨噬细胞一氧化氮(NO)生成的抑制作用的测试,评价其抗炎作用。(测试方法参照ZhouW.et al.Biomed Pharmacother.2020,131:110696.)。

[0277] (1)巨噬细胞的毒性测试采用MTT方法:

[0278] 取小鼠巨噬细胞(RAW264.7),以 3×10^4 /mL浓度接种在96孔板中(100

[0279] L),在37℃,5%CO₂的培养箱中培养18h,待细胞贴壁后,弃去上清液,加入不同浓度化合物,继续培养48h,加入0.5mg/mL的MTT,继续培养4h后,每孔再加入150L的DMSO,然后在摇床上震荡10min,用酶标仪测定570nm处的吸光度(OD值),用Prism软件算IC₅₀,结果如表1所示。

[0280] (2)抑制LPS诱导的巨噬细胞NO生成活性测试(测试方法参照于Biomed Pharmacother.2020Nov;131:110696):

[0281] 取小鼠巨噬细胞(RAW264.7),以 5×10^5 /mL浓度接种在96孔板中(100L),在37℃,5%CO₂的培养箱中培养18h,之后,将化合物(最终浓度:10M)于LPS(最终浓度:5g/mL)一齐加入细胞培养液中,在37℃下培养24h,然后取细胞培养液上清液,按每孔50L置于新的96孔板中,再加入碧云天NO试剂盒的A液和B液各50L,在37℃培养箱中培养10min后,测试540nm处的吸光度(OD值),结果如表1所示。

[0282] 从表1可知,我们合成的化合物对巨噬细胞的毒性较小,对一氧化氮表现出较高的抑制活性,显示这些化合物具有良好的抗炎活性,是一种新的抗炎化合物,可作为抗炎药物应用,治疗各种炎症。

[0283] 表1实施例2-11制备得到的苯乙烯衍生物活性测试结果

N°	化合物	巨噬细胞毒性 IC ₅₀ (μ M)	NO 生成抑制活性 (%) at 10 M
2	(E)-5-(2-(呋喃-3-基)乙烯基)-2-异丙基苯-1,3-二醇	> 1	< 50
[0284]	(E)-2-异丙基-5-(2-(噻唑-5-基)乙烯基)苯-1,3-二醇	> 1	> 50
4	(E)-2-异丙基-5-(2-(噻唑-4-基)乙烯基)苯-1,3-二醇	> 1	< 50
5	(E)-2-环丙基-5-(2-(噻吩-3-基)乙烯基)苯-1,3-二醇	> 1	< 50
6	(E)-2-环丙基-5-(2-(呋喃-3-	> 1	< 50

	基)乙烯基)苯-1,3-二醇		
7	(E)-2-(环戊-1-烯-1-基)-5-(2-(噻吩-3-基)乙烯基)苯-1,3-二醇	> 1	< 50
8	(E)-2-(环戊-1-烯-1-基)-5-(2-(噻唑-4-基)乙烯基)苯-1,3-二醇	> 1	< 50
9	(E)-2-(环戊-1-烯-1-基)-5-(2-(噻唑-5-基)乙烯基)苯-1,3-二醇	> 1	< 50
10	(E)-2-环戊基-5-(2-(噻吩-3-基)乙烯基)苯-1,3-二醇	> 1	< 50
11	(E)-2-环戊基-5-(2-(噻唑-4-基)乙烯基)苯-1,3-二醇	> 1	< 50
[0285]			
12	(E)-2-溴-5-(2-(呋喃-3-基)乙烯基)苯-1,3-二醇	> 1	< 50
13	(E)-2-(丙-1-烯-2-基)-5-(2-(噻吩-3-基)乙烯基)苯-1,3-二醇	> 1	< 50
14	(E)-2-溴-5-(2-(噻吩-3-基)乙烯基)苯-1,3-二醇	> 1	< 50
15	(E)-5-(2-(呋喃-3-基)乙烯基)-2-(丙-1-烯-2-基)苯-1,3-二醇	> 1	< 50
16	(E)-2-(丙-1-烯-2-基)-5-(2-(噻唑-4-基)乙烯基)苯-1,3-二醇	> 1	< 50

	17	(E)-2-(丙-1-烯-2-基)-5-(2-(噻唑-5-基)乙烯基)苯-1,3-二醇	> 1	< 50
[0286]	18	(E)-2-环丙基-3-甲氧基-5-(2-(噻吩-3-基)乙烯基)苯酚	> 1	> 50
	19	(E)-2-溴-3-甲氧基-5-(2-(噻吩-3-基)乙烯基)苯酚	> 1	> 50
	20	(E)-5-(2-(呋喃-3-基)乙烯基)-2-异丙基-3-甲氧基苯酚	> 1	> 50

[0287] 从表1可知,本申请实施例2-20合成的新颖五元杂环取代的苯乙烯衍生物对巨噬细胞的毒性较小,对一氧化氮的抑制活性较高,显示这些五元杂环取代的苯乙烯衍生物副作用小,结构新颖,具有抗炎活性,可作为一种新的抗炎药物应用。

[0288] 以上所述,以上实施例仅用以说明本申请的技术方案,而非对其限制;尽管参照前述实施例对本申请进行了详细的说明,本领域的普通技术人员应当理解:其依然可以对前述各实施例所记载的技术方案进行修改,或者对其中部分技术特征进行等同替换;而这些修改或者替换,并不使相应技术方案的本质脱离本申请各实施例技术方案的精神和范围。